

S3-Leitlinie
Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen
AWMF-Registernummer 001 - 020
Leitlinienreport Methodik

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (federführend)
Roritzerstraße 27
90419 Nürnberg

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI)
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)
Deutsche Sepsis-Gesellschaft (DSG)

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	5
1. Geltungsbereich und Zweck	6
<i>Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas</i>	6
<i>Zielorientierung der Leitlinie</i>	6
<i>Patientenzielgruppe</i>	7
<i>Versorgungsbereich</i>	7
<i>Anwenderzielgruppe/Adressaten</i>	7
2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen	8
<i>Koordination der Leitlinie</i>	8
<i>Mitglieder der Leitliniengruppe</i>	8
<i>PD Dr. Heidi Niehaus (DGTHG)</i>	8
<i>PD Dr. Heidi Niehaus (DGTHG)</i>	8
<i>Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie</i>	8
<i>Universitätsmedizin Göttingen</i>	8
<i>Robert-Koch-Str. 40</i>	8
<i>37075 Göttingen</i>	8
<i>Wissenschaftliche und ärztliche Mitarbeiter des Methodenteams</i>	11
3. Methodologische Exaktheit	14
<i>Aufgabenbeschreibung:</i>	14
<i>Zusammensetzung der Arbeitsgruppen</i>	14
<i>Formulierung von Schlüsselfragen</i>	15
<i>Verwendung existierender Leitlinien zum Thema</i>	15
<i>Systematische Literaturrecherche</i>	16
<i>Selektion der identifizierten Literatur</i>	16
<i>Bewertung und Extraktion der Evidenz</i>	17
<i>Formulierung der Empfehlungen und Statements, Einstufung der Graduierung und strukturierte Konsensfindung</i>	17
4. Externe Begutachtung und Verabschiedung	21
<i>Externe Begutachtung</i>	21
5. Redaktionelle Unabhängigkeit	22
<i>Finanzierung der Leitlinie</i>	22
<i>Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten</i>	22

6. Verbreitung und Implementierung	23
<i>Konzept zur Verbreitung und Implementierung</i>	23
<i>Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie</i>	23
<i>Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen</i>	23
<i>Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren</i>	23
7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	25
Zusatzmaterialien/Appendices	26
Appendix I: Kriterien zum Einschluss der relevanten Studien	26
Appendix II: Definitionen, Schlüsselfragen, Endpunkte	27
Appendix III: Recherche-Strategie	32
Appendix IV: NICE Checklisten zur Studienmethodik [6]	42
Appendix VI: Flowchart zu Recherche und Studienelektion	51
Appendix VII: Schlüsselempfehlungen und Abstimmungsergebnisse:	52
Appendix VIII: Teilnehmer der Konsensuskonferenzen	61
Appendix IX: Formblatt zur Erhebung von Interessenkonflikten	62
Appendix X: Interessenkonflikterklärungen der Autoren (Stand 06.2019)	69
Literaturverzeichnis	75

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGIIN	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGNI	Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin
DGOU	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie

DGP	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft
GIN	Guidelines International Network
GOR	Empfehlungsgrad (engl.: grade of recommendation)
IFOM	Institut für Forschung in der Operativen Medizin
LOE	Evidenzlevel (engl. level of evidence)
n. a.	nicht anwendbar
NGC	National Guidelines Clearinghouse

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: AWMF-Schema zum Vokabular bei der Formulierung von Empfehlungen [3]	19
Tabelle 2: Kategorisierung der Konsensstärke bei Abstimmungen [4]	20

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vom Evidenzlevel zum Empfehlungsgrad. AWMF Algorithms zur Formulierung von Leitlinien [3]	19
---	-----------

1. Geltungsbereich und Zweck

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die intravasale Volumen- und Flüssigkeitstherapie ist ein Grundpfeiler der stationären Behandlung erwachsener Patienten. Sie betrifft alle Bereiche und Situationen, in denen die orale bzw. enterale Flüssigkeitszufuhr den Flüssigkeitsbedarf nicht decken kann. Die erhebliche quantitative Bedeutung der intravasalen Volumentherapie liegt in der Tatsache begründet, dass die überwiegende Mehrheit der ca. 20 Mio. jährlich in Deutschland [1] stationär behandelten Patienten zumindest in Phasen ihres Krankenhausaufenthaltes eine intravasale Volumentherapie erhalten. Dies betrifft in besonderem Maße, aber nicht ausschließlich, peri-operative bzw. peri-interventionelle Episoden, in denen Nüchternheit medizinisch indiziert ist, ferner Situationen in denen die enterale Flüssigkeitsresorptionsrate die notwendige Substitutionsrate unterschreitet, z. B. im Schock, bei großen Flüssigkeitsumsätzen im Rahmen großer Operationen oder bei reduzierter enteraler Resorption als Folge von anhaltendem Erbrechen oder schweren Durchfällen. Darüber hinaus ist durch einige multizentrische Studien der letzten Jahre eine intensive Diskussion um Nutzen und Schaden der bisherigen, pathophysiologisch fundierten Therapiekonzepte entstanden.

Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) hat die große Bedeutung des Themas und die Verunsicherung der von ihr vertretenen Ärztinnen und Ärzte zum Anlass genommen, mit dieser Leitlinie zu einer evidenzbasierten Volumentherapie beizutragen.

Zielorientierung der Leitlinie

Das während der de-novo Entwicklung einstimmig konsentiertere Ziel der Leitlinie ist die Verbesserung der Versorgungsqualität bei der Volumentherapie von stationär behandelten erwachsenen Patienten.

Eine optimale Volumentherapie umfasst die richtige Indikationsstellung (Diagnose des Volumenmangels), die Applikation der richtigen Dosis (Steuerung der Volumentherapie) und die Wahl der am besten geeigneten Infusionslösung für den jeweiligen Patienten. Für jeden dieser drei Bereiche gibt es konkurrierende Konzepte. Ziel der Leitlinie ist es, eine wirksame, richtig dosierte und Nutzen-Risiko-optimierte (d. h. effiziente) Volumentherapie auf der Basis der aktuellen Evidenz zu befördern, und dadurch Volumenmangelzustände bei erwachsenen Patienten in Kliniken aller Versorgungsstufen optimal zu behandeln.

Die Leitlinie bezieht sich nicht auf die Verwendung von Infusionen bei Patienten ohne Volumenmangel (z. B. im Rahmen der parenteralen Ernährung, der Korrektur von Störungen des Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushaltes, der Nutzung von Infusionen als Trägerlösungen für die Medikamentenapplikation). Ebenfalls bezieht sich die Leitlinie nicht auf die Therapie mit

Blutprodukten, hier verweist die Leitliniengruppe auf die entsprechende Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer.

Patientenzielgruppe

Die Leitlinie gilt für alle peri-interventionell oder intensivmedizinisch stationär behandelten Erwachsenen (>18 Jahre) mit einem Volumenmangel, deren Behandlung eine intravasale Infusionstherapie erfordert. Angesichts der Vielfalt der hier relevanten Patientenpopulationen und Krankheitszustände sowie der im klinischen Alltag nicht immer eindeutig diagnostizierbaren Definition eines Volumenmangels kann die Leitlinie allgemeine Empfehlungen geben zur Diagnostik des Volumenmangels, zu Differenzialindikationen verschiedener Infusionslösungen und zu Verfahren der Therapiesteuerung. Spezifische Krankheitszustände und selektierte Patientenpopulationen – insbesondere Polytraumatisierte Patienten, Patienten mit infarktbedingtem oder septischem Schock werden in dieser Leitlinie nicht explizit adressiert, da hierzu spezifische Leitlinien vorliegen.

Versorgungsbereich

Die Leitlinie bezieht sich auf die stationäre peri-interventionelle oder intensivmedizinische Versorgung erwachsener Patienten.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie wendet sich in erster Linie an Fachkräfte, die mit einem oder mehreren Aspekten der Durchführung einer intravasalen Volumentherapie (Diagnostik, Wahl der Lösung, Therapiesteuerung) bei stationären Patienten im Sinne der o.g. Zieldefinition betraut sind. Dies trifft besonders auf ärztliches und pflegerisches Personal zu.

In zweiter Linie wendet sich die Leitlinie an Angehörige anderer medizinischer Berufsgruppen sowie Patienten und deren Angehörige, die sich über die evidenzbasierte intravasale Volumentherapie bei stationär behandelten Erwachsenen informieren möchten.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Folgende Fachgesellschaften oder Interessenvertreter-Gruppen haben die genannten Delegierten mit der Mitarbeit bei der Erstellung der Leitlinie beauftragt.

Koordination der Leitlinie

(im Auftrag der federführenden Fachgesellschaft DGAI):

Univ.-Prof. Dr. med. Gernot Marx, FRCA

Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care

Uniklinik RWTH Aachen

Pauwelsstr. 30

52074 Aachen

Mitglieder der Leitliniengruppe

PD Dr. Heidi Niehaus (DGTHG)

Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Universitätsmedizin Göttingen

Robert-Koch-Str. 40

37075 Göttingen

Prof. Dr. Michael Bauer (DSG)

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Universitätsklinikum Jena

Erlanger Allee 101

07747 Jena

Dr. Sylvia Bele (DGNI)

Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

Universitätsklinikum Regensburg

Franz-Josef-Strauß-Allee 11

93053 Regensburg

Dr. Irmela Gnass (DGP)
Institut für Pflegewissenschaft und -praxis
Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Strubergasse 21
A-5020 Salzburg

Prof. Dr. Carsten Hobohm (DIVI)
Klinik für Neurologie
Carl-von-Basedow Klinikum Saalekreis gGmbH
Weisse Mauer 52
06217 Merseburg

Prof. Dr. Uwe Janssens (DGK)
Klinik für Innere Medizin und Internistische Intensivmedizin
St.-Antonius-Hospital
Dechant-Deckers-Str.
52249 Eschweiler

Prof. Dr. Stefan Kluge (DGIIN/DGIM)
Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik für Intensivmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. Peter Kranke (DGAI)
Zentrum und Poliklinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg

Prof. Dr. Gernot Marx (DGAI)
Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Dr. Waltraut M. Merz (DGGG)
Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg Campus 1
Gebäude 31
53127 Bonn

Prof. Dr. Michael Sander (DIVI)
Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie
Rudolf-Buchheim-Strasse
35392 Giessen

Prof. Dr. Norbert Senninger
Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie
Klinikum Oldenburg AöR
Rahel-Straus-Str. 10
26133 Oldenburg

Prof. Dr. Christian Waydhas (DGOU)
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Medizinische Fakultät der
Universität Duisburg-Essen

PD Dr. Dominik Wichmann (DGIIN)
Klinik für Intensivmedizin
UKE Hamburg
Martinistraße 52
20251 Hamburg

Dr. Rene Wildenauer (DGCH)
Klinik für Allgemein Chirurgie
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg

Prof. Dr. Kai Zacharowski (DGAI / DSG)
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main

Wissenschaftliche und Ärztliche Mitarbeiter des Methodenteams

Kelly Ansems
Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Jun.-Prof. Dr. Carina Benstöm
Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Dr. Thorsten Janisch
Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Christina Kalvelage
Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Stefanie Bühn
Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM)
Universität Witten/Herdecke
Ostmerheimer Str. 200
51109 Köln

Dr. Tim Mathes
Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM)
Universität Witten/Herdecke
Ostmerheimer Str. 200
51109 Köln

Wissenschaftliche Sachverständige

Dr. Tim Mathes
Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM)
Universität Witten/Herdecke
Ostmerheimer Str. 200
51109 Köln

Unabhängiger Moderator der Konsensuskonferenz

Prof. Dr. med. Peter Kujath
Friedrich-Trendelenburg-Allee 1
18273 Güstrow

Folgende Fachgesellschaften wurden zur Teilnahme an der Leitlinienerstellung eingeladen, benannten jedoch keinen Delegierten:

- Deutsche Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)

Folgende Patientenvertreter wurden zur Teilnahme an der Leitlinienerstellung eingeladen, benannten jedoch keinen Delegierten:

- BundesArbeitsGemeinschaft der PatientInnenstellen und -initiativen
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft der Selbsthilfegruppen
- Patientenforum
- Verbraucherzentrale Bundesverband

3. Methodologische Exaktheit

Aufgabenbeschreibung:

Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) hat als federführende Fachgesellschaft bei der zentralen Leitlinienkoordination eng mit dem Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM) zusammengearbeitet.

Die Aufgaben des IFOM waren:

- Methodische Betreuung, Beratung und Schulung während der Leitlinienentwicklung
- Erstellung und Durchführung der systematischen Literaturrecherchen in den elektronischen Datenbanken (außer Kapitel 2)
- Moderation der Diskussionen und Konsensuskonferenzen

Die Aufgaben der DGAI waren:

- Einholung der Interessenkonflikterklärungen
- Erstellung und Durchführung der systematischen Literaturrecherchen in den elektronischen Datenbanken (nur Kapitel 2)
- Literaturbeschaffung
- Medizinisch-inhaltliche Schulung der Methodiker des IFOM
- Zuordnung der eingeschlossenen Studien zu den Schlüsselfragen
- Logistische Organisation der Sitzungen und Konsensuskonferenzen
- Kommunikation mit den anderen beteiligten Fachgesellschaften
- Erstellung und redaktionelle Bearbeitung der finalen Leitliniendokumente (inkl. Leitlinienreport)

Gemeinsame Aufgaben von DGAI und IFOM waren:

- Koordination und Abstimmung mit der Projekt-/Konsensusgruppe
- Durchführung der Studienelektion auf Titel-/ Abstract- bzw. Volltextebene
- Methodische Bewertung der eingeschlossenen Volltexte (inkl. Qualitätssicherung)

Zusammensetzung der Arbeitsgruppen

Für die Bearbeitung der a priori festgelegten Kapitel (s. **Appendix II**) wurden während der ersten Konsensuskonferenz am 17.04.2012 Arbeitsgruppen konsentiert. Die personelle Zusammensetzung und die Themenaufteilung sind im Folgenden dargestellt:

Kapitel 1 (Diagnose des Volumenmangels):

Prof. Dr. G. Marx (Arbeitsgruppenleiter), Prof. Dr. S. Kluge, Dr. R. Wildenauer

Kapitel 2 (Volumentherapie während der Nüchternphase):

Prof. Dr. K. Zacharowski (Arbeitsgruppenleiter), Dr. I. Gnass, C. Sabellek, Prof. Dr. Prof. Dr. C. Waydhas

Kapitel 3 (Unterschiede zwischen Kolloiden und Kristalloiden):

Prof. Dr. G. Marx (Arbeitsgruppenleiter), Prof. Dr. S. Kluge, Dr. R. Wildenauer.

Kapitel 4 (Unterschiede zwischen verschiedenen Kolloiden):

Prof. Dr. P. Kranke (Arbeitsgruppenleiter), Dr. S. Bele, Dr. W. Merz, Dr. D. Pieper, Prof. Dr. h. c. N. Senninger

Kapitel 5 (Unterschiede zwischen verschiedenen Kristalloiden):

Prof. Dr. P. Kranke (Arbeitsgruppenleiter), Dr. S. Bele, Dr. W. Merz, Dr. D. Pieper, Prof. Dr. h. c. N. Senninger

Kapitel 6 (Steuerung der Volumentherapie):

Prof. Dr. M. Bauer (Arbeitsgruppenleiter), Prof. Dr. U. Janssens, PD Dr. H. Niehaus, Prof. Dr. M. Sander

Formulierung von Schlüsselfragen

In der ersten Konsensuskonferenz (17.04.2011) wurden die in die Recherche einzuschließenden Datenbanken, Einschlusskriterien für relevante Publikationen (s. **Appendix I**: Kriterien zum Einschluss der relevanten Studien), Begriffs-Definitionen, Schlüsselfragen sowie eine Liste relevanter Endpunkte konsentiert (s. **Appendix II**) und bei dieser Aktualisierung übernommen. Das jeweilige Konsentierungsergebnis und ggf. protokollierte Anmerkungen aus der Diskussion während der Konferenz sind hinter jeder Definition bzw. Schlüsselfrage abgegeben als [Anzahl Pro-Stimmen / Anzahl Kontra-Stimmen / Enthaltungen].

Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Zu Beginn des Projektes wurde eine systematische Leitlinienrecherche in Leitliniendatenbanken (NGC, AWMF, GIN) durchgeführt und hinsichtlich einer möglichen Adaption geprüft. Hierbei

wurden keine Leitlinien identifiziert, die die Einschlusskriterien vollständig erfüllten, so dass entschieden wurde, eine De-Novo-Leitlinienentwicklung durchzuführen.

Systematische Literaturrecherche

Auf Basis der Schlüsselfragen erstellte das Methodenteam des IFOM anhand des PICO (Patient / Intervention / Comparison / Outcome) -Schemas in enger Abstimmung mit den klinischen Experten die in **Appendix III** dargestellten Strategien für eine systematische Literaturrecherche zur Diagnostik und Behandlung eines Volumenmangels. Diese Recherchestrategien wurden auf der Konsensuskonferenz während der de-novo Entwicklung der Leitlinie am 17.04.2012 von der gesamten Leitliniengruppe konsentiert und am 14.08.2017 (Suchzeitraum 14.06.2013 bis 14.08.2017, Nachrecherche: 31.07.2019 mit Schwerpunkt Kapitel 2) zur Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken Medline (via PubMed), Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) genutzt.

Neben medizinischen Schlagworten (Medical Subject Headings / MeSH), ergänzt durch eine Freitextsuche, wurden Studienfiltern genutzt, um relevante systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen, (nicht-)randomisierte kontrollierte Studien, prospektive Kohortenstudien sowie diagnostische Studien (u. a. Querschnittstudien) in deutscher und englischer Sprache und mit einem Publikationszeitraum von 1995 bis zur Durchführung der Recherche zu identifizieren. Das Datum und die Trefferzahl der Initial- sowie der Nachrecherche wurden dokumentiert (s. Appendix VI: Flowchart zu Recherche und Studienselektion).

Zudem konnte jedes Mitglied der Leitliniengruppe zusätzliche Studien zum Einschluss in die Evidenzbasis vorschlagen, die durch die systematische Recherche nicht erfasst worden waren. Unabhängig davon, ob Publikationen durch die systematische Recherche oder individuellen Vorschlag erfasst wurden, durchliefen alle Studien den u. g. Screening-, Extraktions- und Bewertungsprozess.

Selektion der identifizierten Literatur

Durch zwei voneinander unabhängige Experten (ein Methodiker, ein Kliniker) wurden alle recherchierten Publikationen auf die Erfüllung aller vorab definierten Einschlusskriterien (s. **Appendix I**) geprüft. Die Verletzung von mindestens einem Einschlusskriterium führte zum Ausschluss der Publikation. Das Screening erfolgte auf Ebene der Titel/Abstracts für alle in der Recherche identifizierten Publikationen sowie auf Volltextebene für die im Titel-/ Abstractscreening eingeschlossenen Arbeiten.

Bei übereinstimmender Einschätzung durch die Experten erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss, bei abweichender Einschätzung wurde Konsens hergestellt durch Diskurs zwischen den Experten. Sofern dies nicht gelang, wurde innerhalb der gesamten Koordinationsgruppe über Ein- oder Ausschluss entschieden. Das Flowchart zur Studienselektion in **Appendix VI** dargestellt.

Bewertung und Extraktion der Evidenz

Alle nach dem Volltextscreening eingeschlossenen Studien ergeben die Evidenzbasis der Leitlinie. Jede dieser Publikationen wurde durch den klinischen Experten einer oder mehreren Schlüsselfragen zugeordnet. Die methodische Bewertung des jeweiligen Studientyps erfolgte anhand der NICE Methodology Checklist [2] (s. **Appendix IV**: NICE Checklisten zur Studienmethodik). Diese können auf Nachfrage im Leitliniensekretariat angefordert werden.

Die identifizierten methodischen Mängel wurden in den Evidenztabelle aufgeführt. Zudem erfolgte auf Basis dieser Checklisten die Festlegung des jeweiligen Evidenzgrads (engl. level of evidence, LOE) gemäß der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based medicine (CEBM - Version 2009 [3]). Um den späteren Aktualisierungsprozess zu vereinfachen und eine bessere Vergleichbarkeit zu anderen Leitlinien zu gewährleisten, wurde zusätzlich die Graduierung nach Version 2011 [4] aufgeführt (s. **Appendix V**: CEBM-Schemata zur Beurteilung des Evidenzlevels). Anschließend wurden Evidenztabelle in a priori konsentierten Extraktionsvorlagen erstellt, die alle für die Infusionstherapie und Studienmethodik relevanten Daten der jeweiligen Publikation sowie die Schlussfolgerungen der Autoren und eigene Schlussfolgerungen des Methodenteams enthielten (s. Evidenztabelle in gesondertem Dokument).

Die Datenextraktion, die Bewertung der Studienmethodik und die Qualitätssicherung dieser Arbeitsschritte erfolgten wechselseitig durch einen klinischen und einen methodischen Experten, so dass alle eingeschlossenen Studien unter beiden Aspekten eingehend analysiert und ausgewertet wurden. Bei Unstimmigkeiten war derselbe Konsensfindungs-Diskurs vorgesehen wie er bereits für das Ein-/Ausschluss-Screening beschrieben ist.

Formulierung der Empfehlungen und Statements, Einstufung der Graduierung und strukturierte Konsensfindung

Die Teilnehmer aller Konsensuskonferenzen sind in Appendix VIII aufgeführt. In der Konsensuskonferenz am 17.04.2012 wurden die genannten sieben Kapitel auf vier Arbeitsgruppen aufgeteilt, die von jeweils einem verantwortlichen Koordinator geleitet wurden. Die Aufgaben der Arbeitsgruppen waren:

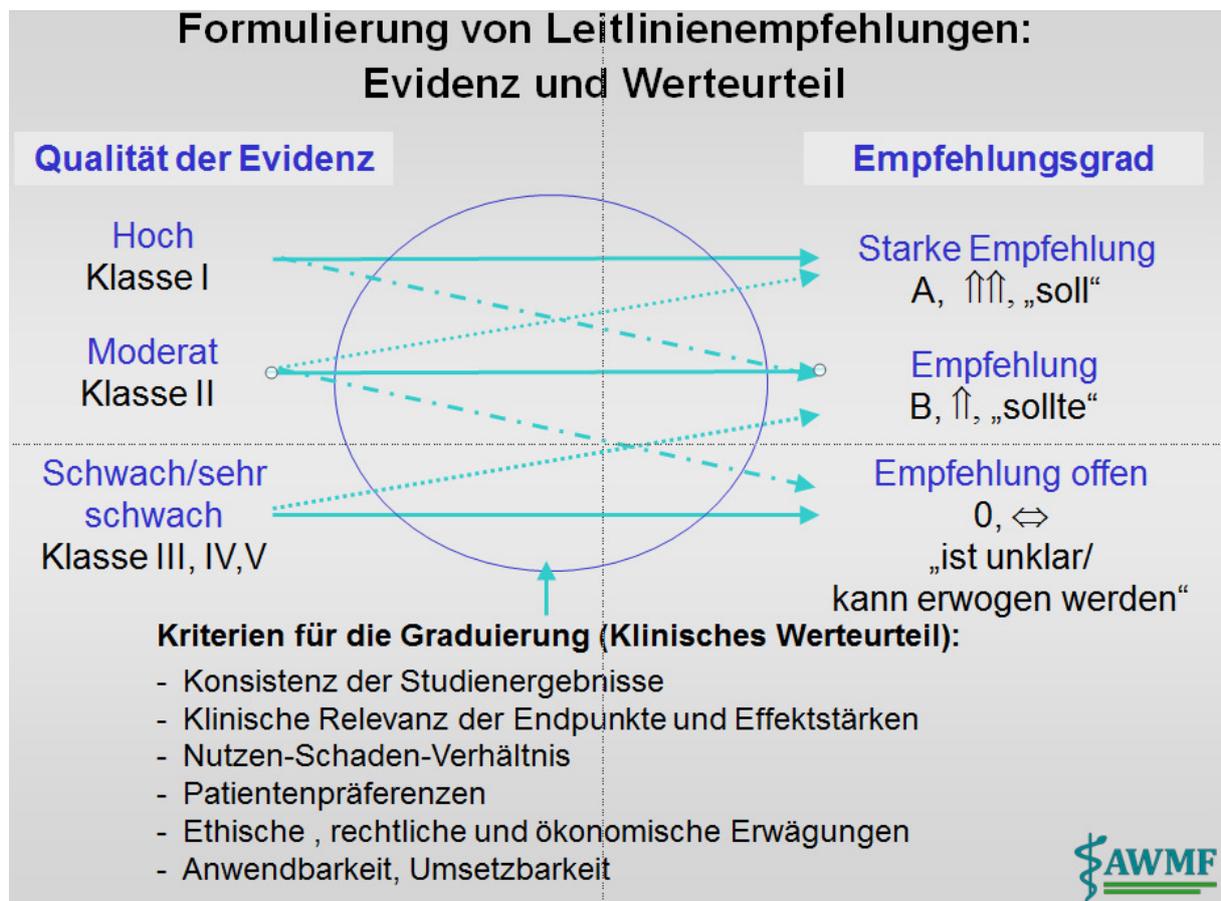
- Sichtung und Beurteilung der Evidenzbasis
- Aufbereitung und Präsentation der Evidenzbasis während der Konsensuskonferenzen (26.-27.09.2013, 11.-12.11.2013, 24.-25.06.2019)

- Formulierung von vorläufigen Empfehlungen (inkl. des jeweiligen Empfehlungsgrades (GoR)) und Statements als Diskussions- und Abstimmungsgrundlage während der Konsensuskonferenzen.

Empfehlungen sind handlungsleitende Sätze mit direktem thematischem Bezug zum Kern der Leitlinie. Statements sind Darlegungen oder Erläuterungen spezifischer Sachverhalte oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung. Empfehlungen und Statements werden im Rahmen des unten dargestellten formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und basieren auf der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz und Expertenmeinungen (in Anlehnung an [5, 6]).

Auch die GoR werden im Rahmen des formalen Konsensusverfahrens vergeben. Sie drücken den Grad der Wahrscheinlichkeit aus, mit dem die jeweilige empfohlene Handlung einen für den Patienten relevanten positiven Effekt erwarten lässt. Bei Negativempfehlungen („soll nicht“, „sollte nicht“) beschreibt der GOR entsprechend die Wahrscheinlichkeit, mit der die empfohlene Unterlassung einer Maßnahme einen möglichen Schaden verhindert. Bei der Vergabe der GoR durch die Leitlinienautoren wurden die methodische Qualität der zugrunde liegenden Studien (LOE), die klinische Relevanz der berichteten Effektivitätsmaße und die beobachteten Effektgrößen, die Konsistenz der Studienergebnisse, die Übertragbarkeit auf die Zielpopulation, die Anwendbarkeit im ärztlichen Alltag, ethische Verpflichtungen und Patientenpräferenzen berücksichtigt. Der Zusammenhang zwischen dem LOE und dem GOR sowie die Modifikation dieser Zuordnung durch die anderen genannten Faktoren ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

Abbildung 1: Vom Evidenzlevel zum Empfehlungsgrad. AWMF Algorithms zur Formulierung von Leitlinien [7]



Der vergebene GOR wurde bei der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt, indem „soll“, „sollte“ und „kann“ nach dem folgenden Schema mit den GOR A, B und 0 assoziiert wurden:

Tabelle 1: AWMF-Schema zum Vokabular bei der Formulierung von Empfehlungen [7]

Empfehlungsgrad	Art der Empfehlung	Vokabular
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	offene Empfehlung	kann

Jede der beteiligten Fachgesellschaften hatte unabhängig von der Zahl der Delegierten exakt eine Stimme im Konsensusverfahren. Die Statements, Empfehlungen und Empfehlungsgrade (engl. grade of recommendation, GoR) wurden in 3 Konsensuskonferenzen (26.-27.09.2013, 11.-12.11.2013, 24.-25.06.2019) verabschiedet. Vor der Konferenz hatte jeder Teilnehmer ausreichend Gelegenheit, sich mit der Evidenzbasis (Evidenztabelle, Methoden-Checklisten, Originalarbeiten) vertraut zu machen. Der Ablauf in diesen Konferenzen erfolgte unter Einsatz des TED-Systems bei allen anonymisierten Abstimmungen in folgenden Schritten:

- Vorstellung und Erläuterung der von den Arbeitsgruppen vorab formulierten Vorschläge für Empfehlungen und Empfehlungsgrade.
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge der Teilnehmer zu den Empfehlungen durch die Moderatoren.
- Anonyme Abstimmung über jede Empfehlung und jeden Alternativvorschlag, jeden Empfehlungsgrad und jedes Statement.
- Ggf. Diskussion der Punkte, für die im ersten Durchgang kein Konsens erreicht werden konnte
- Endgültige anonyme Abstimmung

Die Ergebnisse aller Abstimmungen sind im Appendix VII dargestellt. Der Konsens wurde nach folgendem Schema kategorisiert:

Tabelle 2: Kategorisierung der Konsensstärke bei Abstimmungen [8]

>95% Zustimmung der Teilnehmer	starker Konsens
>75-95% Zustimmung der Teilnehmer	Konsens
>50-75% Zustimmung der Teilnehmer	mehrheitliche Zustimmung
<50% Zustimmung der Teilnehmer	Keine mehrheitliche Zustimmung

Nach der zweiten Konsensuskonferenz wurde für eine finale Abstimmung ein Delphi-Prozess durchgeführt. Hierbei wurde ebenfalls das o. g. Schema zur Klassifikation der Konsensusstärke zugrunde gelegt.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Externe Begutachtung

Die Schlüsselempfehlungen und Erläuterungstexte wurden allen teilnehmenden Fachgesellschaften zur Prüfung, Kommentierung und Genehmigung durch das Präsidium, resp. den Vorstand vorgelegt. Bei Dissens wurde mittels moderierter Diskussion unter Einbezug der AWMF versucht einen Konsens zu erzielen. In Fällen, bei denen dies nicht möglich war, konnten die Fachgesellschaften eigene Sondervoten im Leitlinientext platzieren oder von der Mitarbeit zurücktreten.

Zur Empfehlung S-2 legten die DGTHG-Vertreter ein Sondervotum ein. Nach Abstimmung der Delegierten wurde einstimmig beschlossen, zu der Erklärung hinzuzufügen, dass die DGTHG diese Erklärung nicht unterstützt. Keine der teilnehmenden Organisationen ist im Zuge der Verabschiedung von der Mitarbeit zurückgetreten.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Mittel für die methodische Unterstützung, die Literaturbeschaffung, die Organisation der Konsensuskonferenzen sowie für Sachkosten wurden von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) zur Verfügung gestellt. Reisekosten der Teilnehmer wurden von den entsendenden Fachgesellschaften oder den Teilnehmern selbst getragen.

Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Zu Beginn jeder Konsensuskonferenz legten alle Teilnehmer mittels des AWMF-Formblattes (s. **Appendix IX**: Formblatt zur Erhebung von Interessenkonflikten) potenzielle Interessenkonflikte schriftlich offen. Darüber hinaus aktualisierten alle Teilnehmer ihre Interessenkonflikterklärungen bis zum Abschluss Ihrer Leitlinienarbeit. Eine Übersicht der aktualisierten Erklärungen aller Teilnehmer findet sich in **Appendix X** dieses Leitlinienreports. Die stimmberechtigten Delegierten der Fachgesellschaften entschieden im Bedarfsfall per anonymer Abstimmung über die Relevanz bestehender Interessenkonflikte. Im Resultat verlor keine Fachgesellschaft ihre Stimme im Konsensusprozess durch einen Interessenkonflikt ihres Vertreters.

6. Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Zur Verbreitung der Leitlinie erfolgen Publikationen in Online-Medien (AWMF-Internetauftritt, Links auf den Homepages von DGAI, etc.), in Fachjournalen (geplant: Deutsches Ärzteblatt, Anästhesiologie und Intensivmedizin, European Journal of Anaesthesiology), sowie auf Fachkongressen (DIVI2014, DAC2015)

Darüber hinaus sollen aus Ressourcen der Leitliniengruppe in ausgewählten Regionen Fortbildungsmaßnahmen in mehreren Kliniken durchgeführt werden, um die Implementierung in diesen Kliniken zu optimieren und Verbesserungspotenziale zu identifizieren.

Die Effekte der Implementierungsmaßnahmen werden durch webbasierte Fragebogen-Interviews in Longitudinaldesign gemessen, d.h. vor der ersten Publikation bzw. Fortbildungsmaßnahme und in regelmäßigen Abständen danach.

Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Mit der Leitlinie wird eine Kurzversion publiziert, die alle Empfehlungen in übersichtlicher Form enthält. Sie wird als A4-Vorlage und als A6-Vorlage zur Herstellung von sog. Kitteltaschenkarten zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus sollen Applikationen für Smartphones produziert werden, die auf den gängigen Betriebssystemen lauffähig sind.

Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

Bereits die Schlüsselempfehlungen beinhalten Hinweis auf logistische, rechtliche und ökonomische Aspekte bei der Wahl in Frage kommender Infusionslösungen. Mit einer Barrierewirkung im Sinne eines Implementationshindernisses dort zu rechnen, wo die Änderung bislang gängiger Praktiken gefordert ist. Dies betrifft vor allem die Vermeidung kochsalzbasierter Lösungen, zum andern den Verzicht auf den zentralen Venendruck als „Volumenparameter“.

Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

Aufgrund der außerordentlich breiten Anwendung von Volumentherapie in verschiedensten klinischen Situationen ist eine Veränderung des Behandlungsergebnisses durch die Leitlinie nicht messbar, da viele konfundierende Variablen wirken. Die Wirksamkeit der Leitlinie kann nur sinnvoll an veränderten Prozessen gemessen werden. Hierzu dienen die wiederholten Befragungen im Rahmen der Implementierungsforschung. Der Penetrationsgrad der Empfehlungen in das Wissen der angesprochenen Berufsgruppen, insb. der Ärzte, wird als Qualitätsindikator der Leitlinie herangezogen. Für robustere Qualitätsindikatoren, insb. die Letalität, bestehen zu viele

konfundierende Variablen, als dass eine Erhebung nicht sinnvoll ist. Die Überprüfung der Umsetzung in der Praxis ist in Form von Audits oder im Rahmen von Peer Reviews möglich. Konkrete Maßnahmen hierzu sind nicht geplant.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die letzte Überarbeitung der Leitlinie erfolgte am 21.07.2020 durch Einarbeitung der Kommentierungen der Fachgesellschaften.

Die Leitlinie ist gültig bis zum 20.07.2025

Ein Jahr vor Erreichen des Gültigkeitsdatums wird die Geschäftsführung der DGAI die beteiligten Fachgesellschaften erneut bitten, einen Delegierten für die Aktualisierung der Leitlinie zu benennen. Die Aktualisierung wird analog zum beschriebenen Vorgehen erfolgen.

Ansprechpartner für die Aktualisierung der Leitlinie ist Jun.-Prof. Carina Benstöm, cbenstoem@ukaachen.de.

Zusatzmaterialien/Appendices

Appendix I: Kriterien zum Einschluss der relevanten Studien

- E1: Mind. 80 % der erwachsenen Patienten ohne dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz mit intravasalem Volumen- bzw. interstitiellen Flüssigkeitsmangel im Rahmen einer peri-operativen / peri-interventionellen oder intensivmedizinischen Versorgung.
- E2: Therapeutische Intervention: intravasale Volumen- / Flüssigkeitstherapie mithilfe der genannten Infusionslösungen gegeneinander bzw. vs. Placebo im Hinblick auf Endpunkte der Beseitigung / Verlaufs des Volumen- / Flüssigkeitsmangels und auf patientenrelevante Endpunkte
oder diagnostische Intervention: Diagnose eines Volumen- / Flüssigkeitsmangels mithilfe der genannten Parameter / Untersuchungsmethoden.
- E3: Der Studientyp ist eine RCT, qRCT, CCT, prospektive Kohortenstudie oder Querschnittstudie bzw. ein Systematic Review, der o.g. Primärstudientypen einschließt.
- E4: Stichprobe $N \geq 20$ (für klinische Studien mit Fokus auf Adverse Events auch $N < 20$ möglich, sofern aus Title/Abstract ersichtlich).
- E5: Der Publikationszeitraum liegt zwischen 1995 und heute.
- E6: Die Publikationssprache ist Englisch oder Deutsch.
- E7: Es handelt sich um keine Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformationen.
- E8: Die Publikation kann als Volltext beschafft werden.
- E9: Die substituierte Infusionslösung ist in Deutschland grundsätzlich zugelassen (Off-Label-Use möglich).
- E10: Die Publikation wurde nicht zurückgezogen bzw. der Wahrheitsgehalt der Publikationsdaten wird nicht angezweifelt bzw. in Übersichtsarbeiten können die Daten von zweifelhaften / zurückgezogenen Primärstudien von den übrigen Daten getrennt werden.
- E11: Es ist eine Studienqualität hinsichtlich der Methodik & des Reportings / interne Validität gewährleistet, die eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse (auch bei einer möglichen LoE-Herabstufung) mit den Ergebnissen anderer Studien ermöglicht.

Appendix II: Definitionen, Schlüsselfragen, Endpunkte

Definitionen

- Definition 1: Die S3-Leitlinie bezieht sich auf Abweichungen der Volumen- und Flüssigkeitshomöostase, deren Ausprägungen der medizinischen Behandlung bedürfen. Abweichungen von Normal- oder Referenzwerten ohne Krankheitswert sind nicht Gegenstand der Leitlinie [9/0/0].
- Definition 2: Die Begriffe Volumenmangel und Volumendefizit werden synonym verwendet und bezeichnen eine reduzierte intravasale Flüssigkeitsmenge [8/0/1]. Anmerkung: unscharfe Verwendung des Begriffes „Flüssigkeit“.
- Definition 3: Die Begriffe Volumentherapie und Volumensubstitution werden synonym verwendet und bezeichnen die Behandlung von Volumendefiziten [9/0/0].
- Definition 4: Die Begriffe Flüssigkeitsmangel und Flüssigkeitsdefizit werden synonym verwendet und bezeichnen eine reduzierte interstitielle Flüssigkeitsmenge [9/0/0].
- Definition 5: Die Begriffe Flüssigkeitstherapie und Flüssigkeitssubstitution werden synonym verwendet und bezeichnen die Behandlung von Flüssigkeitsdefiziten [9/0/0].
- Definition 6: Peri-interventionelle Patienten sind Patienten während der perioperativen oder peri-interventionellen Phase. Diese Phase beginnt mit der vorbereitenden Nüchternheit und endet am ersten postinterventionellen Tag oder sobald ein Patient als Intensivpatient (s.u.) einzustufen ist [9/0/0].
- Definition 7:
Initialer Vorschlag:
 - o Intensivpatienten sind Patienten, die aus medizinischen oder pflegerischen Gründen über die ersten 24 postinterventionellen Stunden hinaus auf der Intensivstation behandelt werden müssen. Sie gelten als Intensivpatienten im Sinne dieser Leitlinie, sobald dies absehbar ist, ggf. bereits innerhalb des initialen peri-interventionellen Abschnittes und immer während Operationen, die Teil einer längeren Intensivbehandlung sind.
 - o Intensivpatienten sind nicht Patienten, die zwar lebensbedrohlich erkrankt sind, deren Erkrankung aber durch eine Operation oder Intervention ursächlich behandelt worden ist und bei denen keine darüber hinaus gehende Organdysfunktion besteht und die nicht über die ersten 24 post-interventionellen Stunden hinaus intensivmedizinisch behandelt werden müssen.
 - o Diese zweigeteilte initiale Formulierung wurde durch die folgende Formulierung ersetzt. Das Konsentierungsergebnis für die Löschung beider Teile des Initialvorschlags lag bei [9/0/0]

- Konsentierete Definition 7:
Intensivpatienten sind
 - o kritisch kranke Patienten mit schweren akuten Organdysfunktionen bzw. Organversagen. Unerheblich ist, ob die Organdysfunktion de novo oder als Dekompensation einer chronischen Erkrankung aufgetreten ist
 - o sowie Patienten ohne manifeste Organdysfunktion, deren Überwachung und Therapie außerhalb einer Intensivstation nicht gewährleistet werden kann [9/0/0].

Schlüsselfragen

Die Ergebnisse des Konsentierungsprozesses sind als prozentuale Stimmenanteile aller stimmberechtigten und auf der Konsensuskonferenz anwesenden Fachgesellschaftsdelegierten dargestellt als: [Ja-Stimmen/Nein-Stimmen/Enthaltung]

Kapitel 1: Diagnose des Volumenmangels

- Welche körperlichen, labortechnischen oder apparativen Untersuchungsmethoden eignen sich bei stationär behandelten erwachsenen Patienten für die Diagnose eines Volumenmangels? [100/0/0].
- Welche körperlichen, labortechnischen oder apparativen Untersuchungsmethoden eignen sich bei stationär behandelten erwachsenen Patienten für die Diagnose eines Flüssigkeitsmangels? [100/0/0].

Kapitel 2: Volumentherapie während der Nüchternphase

- Werden die relevanten Endpunkte (s.u.) stationär behandelter Erwachsener durch eine Volumentherapie während der Nüchternphase beeinflusst? [100/0/0]
- Werden die relevanten Endpunkte stationär behandelter Erwachsener durch eine Flüssigkeitstherapie während der Nüchternphase beeinflusst. [100/0/0]

Kapitel 3: Unterschiede zwischen Kolloiden und Kristalloiden

- Bestehen Unterschiede zwischen kolloidalen und kristalloiden Infusionslösungen bei der Volumentherapie von stationär behandelten peri-interventionellen erwachsenen Patienten bzgl. der relevanten Endpunkte? [100/0/0]
- Bestehen Unterschiede zwischen kolloidalen und kristalloiden Infusionslösungen bei der Volumentherapie von erwachsenen Intensivpatienten bzgl. der relevanten Endpunkte? [100/0/0]

- Bestehen Unterschiede zwischen kolloidalen und kristalloiden Infusionslösungen bei der Flüssigkeitstherapie von stationär behandelten peri-interventionellen erwachsenen Patienten bzgl. der relevanten Endpunkte? [100/0/0]
- Bestehen Unterschiede zwischen kolloidalen und kristalloiden Infusionslösungen bei der Flüssigkeitstherapie von erwachsenen Intensivpatienten bzgl. der relevanten Endpunkte)? [100/0/0]

Kapitel 4: Unterschiede zwischen verschiedenen Kolloiden

- Bestehen Unterschiede zwischen verschiedenen Kolloiden bei der Volumentherapie von stationär behandelten peri-interventionellen erwachsenen Patienten bzgl. der relevanten Endpunkte? [100/0/0]
- Bestehen Unterschiede zwischen verschiedenen Kolloiden bei der Volumentherapie von erwachsenen Intensivpatienten bzgl. der relevanten Endpunkte? [100/0/0]
- Bestehen Unterschiede zwischen verschiedenen Kolloiden bei der Flüssigkeitstherapie von stationär behandelten peri-interventionellen erwachsenen Patienten bzgl. der relevanten Endpunkte? [100/0/0]
- Bestehen Unterschiede zwischen verschiedenen Kolloiden bei der Flüssigkeitstherapie von erwachsenen Intensivpatienten bzgl. der relevanten Endpunkte? [100/0/0]

Kapitel 5: Unterschiede zwischen verschiedenen Kristalloiden

- Bestehen Unterschiede zwischen verschiedenen Kristalloiden bei der Volumentherapie von stationär behandelten peri-interventionellen erwachsenen Patienten bzgl. der relevanten Endpunkte? [100/0/0]
- Bestehen Unterschiede zwischen verschiedenen Kristalloiden bei der Volumentherapie von erwachsenen Intensivpatienten bzgl. der relevanten Endpunkte? [100/0/0]
- Bestehen Unterschiede zwischen verschiedenen Kristalloiden bei der Flüssigkeitstherapie von stationär behandelten peri-interventionellen erwachsenen Patienten bzgl. der relevanten Endpunkte? [100/0/0]
- Bestehen Unterschiede zwischen verschiedenen Kristalloiden bei der Flüssigkeitstherapie von erwachsenen Intensivpatienten bzgl. der relevanten Endpunkte? [100/0/0]

Kapitel 6: Steuerung der Volumentherapie

Folgende Anmerkung gilt für alle Schlüsselfragen des Kapitels 7: *Auf den Surrogatcharakter der Parameter soll in der Leitlinie eingegangen werden. Die Empfehlungen sollen beschränkt bleiben auf die Wirksamkeit zur Wiederherstellung der Kreislauffunktion.*

- Welche Parameter eignen sich zur Steuerung der Volumentherapie bei stationär behandelten peri-interventionellen erwachsenen Patienten? [100/0/0]

- Welche Parameter eignen sich zur Steuerung der Volumentherapie bei erwachsenen Intensivpatienten? [100/0/0]
- Welche Parameter eignen sich zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie bei stationär behandelten peri-interventionellen erwachsenen Patienten? [100/0/0]
- Welche Parameter eignen sich zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie bei erwachsenen Intensivpatienten? [100/0/0]

Als relevant erachtete Endpunkte:

Überleben

- ICU-Letalität
- Krankenhaus-Letalität
- Letalität nach 28, 60 und 90 Tagen
- Risikoadjustierte Letalitätsraten

[für die Überlebens-bezogenen Endpunkte insgesamt: 87,5/0/12,5]. Anmerkung: Endpunkt sind bei Notwendigkeit im Rahmen der Literaturanalyse erweiterbar. Hinweis auf die unscharfe Definition des englischen Begriffes „mortality“

Unerwünschte Wirkungen der Volumen-/Flüssigkeitstherapie und Morbidität

- Herzinsuffizienz
- (Akutes) Nierenversagen
- Hypervolämie
- Störungen des Säure-Basen-Haushaltes
- Anaphylaxie
- Gerinnungsstörungen
- Hypervolämie
- Lungenversagen
- Störungen des Säure-Basen-Haushaltes
- Abdominelles Compartment-Syndrom
- Sepsis
- Wundheilungsstörungen
- Pruritus

[für die unerwünschten Wirkungen/Morbidität insgesamt [100/0/0]

Lebensqualität

- *Keine spezifizierten Endpunkte. [100/0/0]*

Anmerkung: es bestehen Schwierigkeiten, Effekte auf die Lebensqualität allein auf die Volumen-/Flüssigkeitstherapie zurückzuführen

Surrogatendpunkte

- Flüssigkeitsbilanz
- Ventilator-free days“
- „Vasopressor-free days“
- Vasopressor-Dosis
- Sonografie (Vena cava, Herz)
- Volumenbasierte Werte (ITBVI, GEDVI, EVLWI ...)
- Druckbasierte Werte (ZVD, PCWP, arterieller Blutdruck)
- Flussbasierte Werte (CO, CI, SVI)
- Dynamische Verfahren („leg raising“, fluid challenge, SVV)
- Klinische Zeichen der Minderperfusion
- Metabolische Variablen (venöse Oxygenierung, Laktat, Laktatclearance)
- Mikrozirkulation (tpO₂, sublinguale Kapnometrie, gastrale Schleimhautoxygenierung, gastrale Kapnometrie,
- Nah-infrarot-Spektroskopie)

[für die Surrogatendpunkte insgesamt: 100/0/0]

Anmerkung: Die Liste ist erweiterbar.

Appendix III: Recherche-Strategie

Recherche-Strategie Medline (via PubMed)

Suchzeitraum: 14.06.2013 bis 14.08.2017

Diagnostik des Volumenmangels:

Hypovolemia [Mesh] OR shock [Mesh] OR Acute kidney injury [Mesh] OR dehydration [Mesh] OR Water-Electrolyte Balance [Mesh] OR Hypovolemia [TIAB] OR hypovolemic shock [TIAB] OR shock [TIAB] OR acute kidney failure [TIAB] OR exsiccus* [TIAB] OR dehydration* [TIAB] OR fluid balance [TIAB] OR fluid depletion* [TIAB] OR fluid deprivation* [TIAB] OR fluid loss* [TIAB]

AND central venous pressure [Mesh] OR stroke volume [Mesh] OR extra-vascular lung water [Mesh] OR pulmonary wedge pressure [Mesh] OR blood gas analysis [Mesh] OR cardiac output [Mesh] OR echocardiography [Mesh] OR systemic vascular resistance [Mesh] OR acidosis [Mesh] OR Spectroscopy, Near-Infrared [Mesh] OR central venous pressure* [TIAB] OR cvp [TIAB] OR stroke volume ind* [TIAB] OR svi [TIAB] OR stroke volume variation* [TIAB] OR svv [TIAB] OR pulse pressure variation* [TIAB] OR ppv [TIAB] OR pulse contour cardiac output* [TIAB] OR heart output [TIAB] OR extra-vascular lung water [TIAB] OR EVLW [TIAB] OR picco [TIAB] OR lung wedge pressure* [TIAB] OR pulmonary wedge pressure* [TIAB] OR PCWP [TIAB] OR arterial pressure* [TIAB] OR blood gas analys* [TIAB] OR arterial blood gas* [TIAB] OR pulmonary artery occlusion pressure* [TIAB] OR paop [TIAB] OR global end-diastolic volume* [TIAB] OR gedv* [TIAB] OR heart preload* [TIAB] OR intrathoracic blood volume* [TIAB] OR itbv* [TIAB] OR heart ind* [TIAB] OR cardiac ind* [TIAB] OR cardiac output [TIAB] OR thermodilution ind* [TIAB] OR thermodilution output [TIAB] OR transpulmonary ind* [TIAB] OR transpulmonary output [TIAB] OR trans pulmonary ind* [TIAB] OR trans pulmonary output [TIAB] OR lactate clearance* [TIAB] OR lactate blood level* [TIAB] OR serum lactat* [TIAB] OR aorta circulation* [TIAB] OR aortic flow [TIAB] OR volume challeng* [TIAB] OR fluid challeng* [TIAB] OR urine volume* [TIAB] OR urine output* [TIAB] OR mixed venous oxygen saturation* [TIAB] OR central venous oxygen saturation* [TIAB] OR echocardiograph* [TIAB] OR pulse oximetry perfusion* [TIAB] OR pulse oximeter perfusion* [TIAB] OR mottled skin* [TIAB] OR capillary refill* [TIAB] OR systemic vascular resistance* [TIAB] OR svr [TIAB] OR base excess [TIAB] OR metabolic acidosis [TIAB] OR near infrared spectro* [TIAB] OR NIRS [TIAB] OR tpo2 [TIAB] OR tissue oxygenation* [TIAB] OR sublingual capno* [TIAB] OR gastric capno* [TIAB] OR gastric mucosal oxygenation* [TIAB] OR screen* [TI] OR diagn* [TI] OR prevent* [TI] OR detect* [TI] OR identif* [TI] OR test* [TI]

AND sensitivity [Title/Abstract] OR specificity [Title/Abstract] OR “sensitivity and specificity” [MeSH Terms] OR diagnosis [MeSH:noexp] OR “predictive value” [Title/Abstract] OR accuracy [tiab]

NOT Comment [Publication Type] OR Letter [Publication Type] OR Editorial [Publication Type]

NOT animals[mh] NOT humans [mh]

AND ("2013/06/14"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])

Therapie des Volumenmangels:

('sodium chloride'/exp OR 'sodium chloride':ab,ti OR 'ringer lactate solution'/exp OR 'ringer lactate solution':ab,ti OR 'rehydration'/mj OR ((rehydration NEXT/1 therap*):ab,ti) OR (((('hypertonic saline' OR saline OR ringer OR ringer's OR rehydration OR isoton* OR crystalloid*) NEXT/1 solution*):ab,ti) OR crystalloid*:ab,ti OR 'plasma volume expansion':ab,ti OR colloid*:ab,ti OR hydrocolloid*:ab,ti OR 'dextran'/exp OR dextran*:ab,ti OR humanalbumin:ab,ti OR 'albumin'/exp OR albumin:ab,ti OR 'gelatin'/exp OR gelatin*:ab,ti OR 'hetastarch'/exp OR hetastarch*:ab,ti OR ((hydroxyethyl NEXT/1 starch*):ab,ti) OR haes:ab,ti OR hes:ab,ti OR ((ringer* NEXT/1 (lactat* OR acetat*)):ab,ti) OR 'volume resuscitation':ab,ti OR (((fluid OR volume) NEXT/1 respons*):ab,ti) OR 'intravenous administration'/exp OR 'intravenous administration':ab,ti OR 'fluid therapy'/exp OR 'fluid therapy':ab,ti OR 'fluid resuscitation'/exp OR 'fluid resuscitation':ab,ti OR 'fluid retention'/exp OR 'fluid retention':ab,ti OR 'volume replacement':ab,ti OR 'plasma substitute'/exp OR 'plasma substitute':ab,ti OR 'blood substitute'/exp OR 'blood substitute':ab,ti OR 'plasma volume'/exp OR 'plasma volume':ab,ti OR 'blood volume'/exp OR 'blood volume':ab,ti OR 'intravenous therapy':ab,ti OR 'iv therapy':ab,ti OR 'i.v. therapy':ab,ti OR 'hypertonic solution'/exp OR 'isotonic solution'/exp OR 'hypotonic solution'/exp OR (((hypertonic OR isotonic OR hypertonic) NEAR/1 solution*):ab,ti)) NOT 'oral rehydration therapy'/exp

AND ('hypovolemia'/exp OR hypovolemia:ab,ti OR 'shock'/exp OR 'hypovolemic shock'/exp OR shock:ab,ti OR 'hypovolemic shock':ab,ti OR 'acute kidney failure'/exp OR 'acute kidney failure':ab,ti OR exsicc* :ab,ti OR 'dehydration'/exp OR dehydration*:ab,ti OR 'fluid balance'/exp OR ((fluid NEAR/1 balance*):ab,ti) OR ((fluid NEAR/1 depletion*):ab,ti) OR ((fluid NEAR/1 deprivation*):ab,ti) OR ((fluid NEAR/1 loss):ab,ti) OR 'central venous pressure'/exp OR 'central venous pressure':ab,ti OR cvp:ab,ti OR 'stroke volume index':ab,ti OR svi:ab,ti OR 'stroke volume variation':ab,ti OR svv:ab,ti OR 'pulse pressure variation':ab,ti OR ppv:ab,ti OR 'pulse contour cardiac output':ab,ti OR 'heart output measurement'/exp OR 'extra-vascular lung water':ab,ti OR evlw:ab,ti OR picco:ab,ti OR 'lung wedge pressure'/exp OR 'lung wedge pressure':ab,ti OR pcwp:ab,ti OR 'arterial pressure'/exp OR 'arterial pressure':ab,ti OR 'blood gas analysis'/exp OR 'blood gas analysis':ab,ti OR 'arterial blood gas':ab,ti OR 'pulmonary artery occlusion pressure'/exp OR paop:ab,ti OR 'global end-diastolic volume':ab,ti OR gedv*:ab,ti OR

'heart preload'/exp OR 'heart preload':ab,ti OR 'intrathoracic blood volume':ab,ti OR itbv*:ab,ti OR 'heart index'/exp OR 'cardiac index':ab,ti OR (((cardiac OR thermodilution OR transpulmonary OR 'trans pulmonary') NEXT/1 (output OR index)):ab,ti) OR 'lactate clearance':ab,ti OR 'lactate blood level'/exp OR 'lactate blood level':ab,ti OR 'serum lactate':ab,ti OR 'aorta circulation':ab,ti OR ((aortic NEAR/2 flow):ab,ti) OR (((volume OR fluid) NEXT/1 challeng*):ab,ti) OR 'urine volume'/exp OR 'urine volume':ab,ti OR 'urine output':ab,ti OR 'mixed venous oxygen saturation':ab,ti OR 'central venous oxygen saturation':ab,ti OR 'echocardiography'/exp OR 'echocardiography':ab,ti OR 'pulse oxymetry perfusion':ab,ti OR 'pulse oxymeter perfusion':ab,ti OR 'mottled skin':ab,ti OR 'capillary refill':ab,ti OR 'systemic vascular resistance'/exp OR 'systemic vascular resistance':ab,ti OR svr:ab,ti OR 'base excess':ab,ti OR 'metabolic acidosis'/exp OR ((metabolic NEAR/1 acidosis*):ab,ti) OR 'near infrared spectroscopy'/exp OR 'near infrared spectroscopy':ab,ti OR nirs:ab,ti OR tpo2:ab,ti OR 'tissue oxygenation'/exp OR 'tissue oxygenation':ab,ti OR (((sublingual OR gastric) NEAR/1 capno*):ab,ti) OR 'gastric mucosal oxygenation':ab,ti OR 'hypotension'/exp OR hypotens*:ab,ti)

AND (medline OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR 'systematic review' OR intervention:ti) OR (random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti)

AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [humans]/lim AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)

AND [14-6-2013]/sd

Recherche-Strategie Embase

Suchzeitraum: 14.06.2013 bis 14.08.2017

Diagnostik des Volumenmangels:	
#1	((('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analys*):ab,ti) OR metaanalys*':ab,ti OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 (review* OR overview*)):ab,ti) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR 'reference lists':ab OR bibliograph*':ab OR ((hand NEXT/1 search*):ab) OR ((manual NEXT/1 search*):ab) OR 'relevant journals':ab OR (('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab) AND review:it)) NOT (letter:it OR editorial:it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp))) OR random*':ab,ti OR placebo*':de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti) AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [embase]/lim AND [14-6-2013]/sd NOT [9-8-2017]/sd
#2	('hypovolemia'/exp OR hypovolemia:ab,ti OR 'shock'/exp OR 'hypovolemic shock'/exp OR shock:ab,ti OR 'hypovolemic shock':ab,ti OR 'acute kidney failure'/exp OR 'acute kidney failure':ab,ti OR exsicc*':ab,ti OR 'dehydration'/exp OR dehydration*':ab,ti OR 'fluid balance'/exp OR ((fluid NEAR/1 balance*):ab,ti) OR ((fluid NEAR/1 depletion*):ab,ti) OR ((fluid NEAR/1 deprivation*):ab,ti) OR ((fluid NEAR/1 loss):ab,ti) OR 'central venous pressure'/exp OR 'central venous pressure':ab,ti OR cvp:ab,ti OR 'stroke volume index':ab,ti OR svi:ab,ti OR 'stroke volume variation':ab,ti OR svv:ab,ti OR 'pulse pressure variation':ab,ti OR ppv:ab,ti OR 'pulse contour cardiac output':ab,ti OR 'heart output measurement'/exp OR 'extra-vascular lung water':ab,ti OR evlw:ab,ti OR picco:ab,ti OR 'lung wedge pressure'/exp OR 'lung wedge pressure':ab,ti OR pcwp:ab,ti OR 'arterial pressure'/exp OR 'arterial pressure':ab,ti OR 'blood gas analysis'/exp OR 'blood gas analysis':ab,ti OR 'arterial blood gas':ab,ti OR 'pulmonary artery occlusion pressure'/exp OR paop:ab,ti OR 'global end-diastolic volume':ab,ti OR gedv*':ab,ti OR 'heart preload'/exp OR 'heart preload':ab,ti OR 'intrathoracic blood volume':ab,ti OR itbv*':ab,ti OR 'heart index'/exp OR 'cardiac index':ab,ti OR (((cardiac OR thermodilution OR transpulmonary OR 'trans pulmonary') NEXT/1 (output OR index)):ab,ti) OR 'lactate clearance':ab,ti OR 'lactate blood level'/exp OR 'lactate blood level':ab,ti OR 'serum lactate':ab,ti OR

	<p>'aorta circulation':ab,ti OR ((aortic NEAR/2 flow):ab,ti) OR (((volume OR fluid) NEXT/1 challeng*):ab,ti) OR 'urine volume'/exp OR 'urine volume':ab,ti OR 'urine output':ab,ti OR 'mixed venous oxygen saturation':ab,ti OR 'central venous oxygen saturation':ab,ti OR 'echocardiography'/exp OR 'echocardiography':ab,ti OR 'pulse oxymetry perfusion':ab,ti OR 'pulse oxymeter perfusion':ab,ti OR 'mottled skin':ab,ti OR 'capillary refill':ab,ti OR 'systemic vascular resistance'/exp OR 'systemic vascular resistance':ab,ti OR svr:ab,ti OR 'base excess':ab,ti OR 'metabolic acidosis'/exp OR ((metabolic NEAR/1 acidos*):ab,ti) OR 'near infrared spectroscopy'/exp OR 'near infrared spectroscopy':ab,ti OR nirs:ab,ti OR tpo2:ab,ti OR 'tissue oxygenation'/exp OR 'tissue oxygenation':ab,ti OR (((sublingual OR gastric) NEAR/1 capno*):ab,ti) OR 'gastric mucosal oxygenation':ab,ti OR 'hypotension'/exp OR hypotens*:ab,ti) AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [embase]/lim AND [14-6-2013]/sd NOT [8-8-2017]/sd</p>
#3	<p>('sodium chloride'/exp OR 'sodium chloride':ab,ti OR 'ringer lactate solution'/exp OR 'ringer lactate solution':ab,ti OR 'rehydration'/mj OR ((rehydration NEXT/1 therap*):ab,ti) OR (((('hypertonic saline' OR saline OR ringer OR ringer's OR rehydration OR isoton* OR crystalloid*) NEXT/1 solution*):ab,ti) OR crystalloid*:ab,ti OR 'plasma volume expansion':ab,ti OR colloid*:ab,ti OR hydrocolloid*:ab,ti OR 'dextran'/exp OR dextran*:ab,ti OR humanalbumin:ab,ti OR 'albumin'/exp OR albumin:ab,ti OR 'gelatin'/exp OR gelatin*:ab,ti OR 'hetastarch'/exp OR hetastarch*:ab,ti OR ((hydroxyethyl NEXT/1 starch*):ab,ti) OR haes:ab,ti OR hes:ab,ti OR ((ringer* NEXT/1 (lactat* OR acetat*)):ab,ti) OR 'volume resuscitation':ab,ti OR (((fluid OR volume) NEXT/1 respons*):ab,ti) OR 'intravenous administration'/exp OR 'intravenous administration':ab,ti OR 'fluid therapy'/exp OR 'fluid therapy':ab,ti OR 'fluid resuscitation'/exp OR 'fluid resuscitation':ab,ti OR 'fluid retention'/exp OR 'fluid retention':ab,ti OR 'volume replacement':ab,ti OR 'plasma substitute'/exp OR 'plasma substitute':ab,ti OR 'blood substitute'/exp OR 'blood substitute':ab,ti OR 'plasma volume'/exp OR 'plasma volume':ab,ti OR 'blood volume'/exp OR 'blood volume':ab,ti OR 'intravenous therapy':ab,ti OR 'iv therapy':ab,ti OR 'i.v. therapy':ab,ti OR 'hypertonic solution'/exp OR 'isotonic solution'/exp OR 'hypotonic solution'/exp OR (((hypertonic OR isotonic OR hypertonic) NEAR/1 solution*):ab,ti)) NOT 'oral</p>

	rehydration therapy'/exp AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [embase]/lim AND [14-6-2013]/sd NOT [8-8-2017]/sd
#4	#1 AND #2 AND #3
Therapie des Volumenmangels:	
<p>(Hypovolemia [Mesh] OR shock [Mesh] OR Acute kidney injury [Mesh] OR dehydration [Mesh] OR Water-Electrolyte Balance [Mesh] OR central venous pressure [Mesh] OR stroke volume [Mesh] OR extra-vascular lung water [Mesh] OR pulmonary wedge pressure [Mesh] OR blood gas analysis [Mesh] OR cardiac output [Mesh] OR echocardiography [Mesh] OR systemic vascular resistance [Mesh] OR acidosis [Mesh] OR Spectroscopy, Near-Infrared [Mesh] OR hypotension [Mesh] OR Hypovolemia [TIAB] OR hypovolemic shock [TIAB] OR shock [TIAB] OR acute kidney failure [TIAB] OR exsiccus* [TIAB] OR dehydration* [TIAB] OR fluid balance [TIAB] OR fluid depletion* [TIAB] OR fluid deprivation* [TIAB] OR fluid loss* [TIAB] OR central venous pressure* [TIAB] OR cvp [TIAB] OR stroke volume ind* [TIAB] OR svi [TIAB] OR stroke volume variation* [TIAB] OR svv [TIAB] OR pulse pressure variation* [TIAB] OR ppv [TIAB] OR pulse contour cardiac output* [TIAB] OR heart output [TIAB] OR extra-vascular lung water [TIAB] OR EVLW [TIAB] OR picco [TIAB] OR lung wedge pressure* [TIAB] OR pulmonary wedge pressure* [TIAB] OR PCWP [TIAB] OR arterial pressure* [TIAB] OR blood gas analys* [TIAB] OR arterial blood gas* [TIAB] OR pulmonary artery occlusion pressure* [TIAB] OR paop [TIAB] OR global end-diastolic volume* [TIAB] OR gedv* [TIAB] OR heart preload* [TIAB] OR intrathoracic blood volume* [TIAB] OR itbv* [TIAB] OR heart ind* [TIAB] OR cardiac ind* [TIAB] OR cardiac output [TIAB] OR thermodilution ind* [TIAB] OR thermodilution output [TIAB] OR transpulmonary ind* [TIAB] OR transpulmonary output [TIAB] OR trans pulmonary ind* [TIAB] OR trans pulmonary output [TIAB] OR lactate clearance* [TIAB] OR lactate blood level* [TIAB] OR serum lactat* [TIAB] OR aorta circulation* [TIAB] OR aortic flow [TIAB] OR volume challeng* [TIAB] OR fluid challeng* [TIAB] OR urine volume* [TIAB] OR urine output* [TIAB] OR mixed venous oxygen saturation* [TIAB] OR central venous oxygen saturation* [TIAB] OR echocardiograph* [TIAB] OR pulse oximetry perfusion* [TIAB] OR pulse oximeter perfusion* [TIAB] OR mottled skin* [TIAB] OR capillary refill* [TIAB] OR systemic vascular resistance* [TIAB] OR svr [TIAB] OR base excess [TIAB] OR metabolic acidosis [TIAB] OR near infrared spectro* [TIAB] OR NIRS [TIAB] OR tpo2 [TIAB] OR tissue oxygenation* [TIAB] OR sublingual capno* [TIAB] OR gastric capno* [TIAB] OR gastric mucosal oxygenation* [TIAB] OR hypotens* [TIAB])</p> <p>AND Search Sodium chloride [Mesh] OR rehydration solutions [Mesh] OR Saline Solution, Hypertonic [Mesh] OR Isotonic solutions [Mesh] OR Hypotonic solutions [Mesh] OR Plasma volume [Mesh] OR Plasma substitutes [Mesh] OR dextrans [Mesh] OR Serum albumin [Mesh] OR gelatin [Mesh] OR hetastarch [Mesh] OR Infusions, intravenous [Mesh] OR fluid therapy</p>	

[Mesh] OR plasma substitute [Mesh] OR blood substitutes [Mesh] OR blood volume [Mesh] OR Sodium chloride [TIAB] OR Ringer lactate solution* [TIAB] OR rehydration [TIAB] OR saline solution* [TIAB] OR ringer solution* [TIAB] OR ringer's solution* [TIAB] OR isotonic solution* [TIAB] OR crystalloid solution* [TIAB] OR crystalloid* [TIAB] OR plasma volume expansion [TIAB] OR colloid* [TIAB] OR hydrocolloid* [TIAB] OR dextran* [TIAB] OR human albumin [TIAB] OR albumin* [TIAB] OR gelatin* [TIAB] OR gelatin* [TIAB] OR hetastarch* [TIAB] OR hydroxyethyl starch* [TIAB] OR HAES [TIAB] OR HAES-steril [TIAB] OR HES [TIAB] OR ringer lactat* [TIAB] OR ringer acetat* [TIAB] OR volume resuscitation [TIAB] OR fluid respons* [TIAB] OR volume respons* [TIAB] OR intravenous infusion* [TIAB] OR intravenous administration* [TIAB] OR fluid therap* [TIAB] OR fluid resuscitation* [TIAB] OR fluid retention* [TIAB] OR volume replacement [TIAB] OR plasma substitut* [TIAB] OR blood substitute* [TIAB] OR plasma volume* [TIAB] OR blood volume [TIAB] OR intravenous therap* [TIAB] OR iv therap* [TIAB] OR i.v. therapy [TIAB] NOT (oral rehydration* [TIAB] OR Administration, oral [Mesh])

AND (medline OR "systematic review" OR meta-analysis[pt] OR intervention[ti]) OR (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti])

NOT Comment [Publication Type] OR Letter [Publication Type] OR Editorial [Publication Type]

NOT animals[mh] NOT humans [mh]

AND ("2013/06/14"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])

Recherche-Strategie CENTRAL

Suchzeitraum: Juni 2013 bis August 2017

#1	MeSH descriptor: [Hypovolemia] this term only
#2	MeSH descriptor: [Shock] this term only
#3	MeSH descriptor: [Acute Kidney Injury] this term only
#4	MeSH descriptor: [Dehydration] this term only
#5	MeSH descriptor: [Central Venous Pressure] this term only
#6	MeSH descriptor: [Cardiac Output] this term only
#7	MeSH descriptor: [Plasma Volume] this term only
#8	MeSH descriptor: [Stroke Volume] this term only
#9	MeSH descriptor: [Pulmonary Wedge Pressure] this term only
#10	MeSH descriptor: [Blood Gas Analysis] this term only
#11	MeSH descriptor: [Echocardiography] this term only
#12	MeSH descriptor: [Vascular Resistance] this term only
#13	MeSH descriptor: [Hypotension] this term only
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
#15	MeSH descriptor: [Sodium Chloride] this term only
#16	MeSH descriptor: [Rehydration Solutions] this term only
#17	MeSH descriptor: [Plasma Substitutes] this term only
#18	MeSH descriptor: [Dextrans] this term only
#19	MeSH descriptor: [Albumins] this term only
#20	MeSH descriptor: [Hydroxyethyl Starch Derivatives] this term only
#21	MeSH descriptor: [Polygeline] this term only
#22	MeSH descriptor: [Povidone] this term only
#23	MeSH descriptor: [Fluid Therapy] this term only
#24	MeSH descriptor: [Infusions, Intravenous] this term only
#25	MeSH descriptor: [Plasma Volume] this term only
#26	MeSH descriptor: [Blood Volume] this term only
#27	MeSH descriptor: [Isotonic Solutions] this term only
#28	MeSH descriptor: [Hypotonic Solutions] this term only
#29	MeSH descriptor: [Saline Solution, Hypertonic] this term only
#30	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29
#31	(hypovolemic* or shock or hypovolemic shock or acute kidney failure or acute kidney injury or exsiccus* or dehydration or fluid balance* or fluid depletion* or fluid deprivation*

	<p>or fluid loss* or central venous pressure or cvp or stroke volume index or svi or stroke volume variation or svv or Pulse Pressure Variation or ppv or pulse contour cardiac output or heart output measurement or cardiac output or plasma volume or extra-vascular lung water or evlw or picco or pulmonary wedge pressure or lung wedge pressure or pcwp or arterial pressure or blood gas analysis* or arterial blood gas or pulmonary artery occlusion pressure* or paop or global end-diastolic or gedv or heart preload* or intrathoracic blood volume or itbv or heart index or cardiac index or thermodilution index or thermodilution output or transpulmonary index or transpulmonary output or trans pulmonary index or trans pulmonary output or lactate clearance or lactate blood level* or serum lactate or aorta circulation or aortic circulation or aorta flow or aortic flow or volume challenge* or fluid challenge* or urine volume or urine output or mixed venous oxygen saturation or central venous oxygen saturation or echocardiograph* or pulse oxymetry perfusion or pulse oxymeter perfusion or mottled skin or capillary refill or systemic vascular resistance or svr or base excess or metabolic acidosis* or near-infrared spectroscopy or nirs or tpo2 or tissue oxygenation or sublingual capno* or gastric capno* or gastric mucosal oxygenation or hypotens*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p>
#32	#14 or #31
#33	<p>(sodium chloride or ringer lactate solution or rehydration solutions or rehydration therap* or saline solution* or ringer solution* or ringer's solution* or rehydration solution* or hyperton* solution* or hypoton* solution* or isoton* solution* or crystalloid* or plasma volume expansion or colloid* or hydrocolloid* or dextran* or humanalbumin* or albumin* or gelatin* or hetastarch* or hydroxyethyl starch* or haes or hes or ringer lactat* or ringer acetat* or polygeline or povidone or volume resuscitation or fluid respons* or volume respons* or intravenous administration* or fluid therap* or fluid resuscitation* or fluid retention* or volume replacement or plasma substitut* or blood substitute* or plasma volume or blood volume or Intravenous therapy or iv therapy or i.v. therapy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p>
#34	#30 or #33
#35	#32 and #34 Online Publication Date from Jun 2013 to Aug 2017, in Other Reviews and Trials

Recherche-Strategie Kapitel 2, Medline (via Pubmed)

#1	hydration OR rehydration OR dehydration OR hydration status OR hydration-status OR volume status OR volume-status OR fluid restriction
#2	therapy OR hydrotherapy OR hydro-therapy OR substitut* OR treat* OR replacemen* OR Infusion OR intraven* OR oral* OR drink* OR fast* OR volume therapy OR volume-therapy
#3	preoperativ* OR pre operativ* OR Pre-operativ* OR preanesthe* OR pre-anesthe* OR pre anesthe* OR before operation OR before surgery
#4	(Meta-Analysis [PType] OR Meta-Analysis as Topic [Mesh] OR meta analy* [TIAB] OR metaanaly* [TIAB] OR systematic review* [TIAB] OR systematic overview* [TIAB] OR Review Literature as Topic [Mesh]) OR (cochrane [TIAB] OR embase [TIAB] OR psychlit [TIAB] OR psyclit [TIAB] OR psychinfo [TIAB] OR psycinfo [TIAB] OR cinahl [TIAB] OR cinhal [TIAB] OR science citation index [TIAB] OR bids [TIAB] OR cancerlit [TIAB]) OR (reference list* [TIAB] OR bibliograph* [TIAB] OR hand-search* [TIAB] OR relevant journals [TIAB] OR manual search* [TIAB]) OR ((selection criteria [TIAB] OR data extraction [TIAB]) AND review [PType]) NOT ((Comment [PType] OR Letter [PType] OR Editorial [PType]) OR (animals [Mesh] NOT (animals [Mesh] AND humans [Mesh]))) OR (Randomized Controlled Trial [PTyp] OR Controlled Clinical Trial [PTyp] OR randomized [TIAB] OR randomised [TIAB] OR placebo [TIAB] OR clinical trials as topic [Mesh] OR randomly [TIAB] OR trial [TIAB]) NOT (animals [Mesh] NOT humans [Mesh]) OR (cohort analysis [Mesh] OR longitudinal studies [Mesh] OR cohort study [TIAB] OR cohort stud* [TIAB] OR (observation* [TIAB] AND stud* [TIAB]) OR (longitudinal* [TIAB] AND stud* [TIAB]) OR Lost to Follow-Up [Mesh] OR follow up [TIAB])
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Appendix IV: NICE Checklisten zur Studienmethodik [6]

The guidelines manual (appendices)

Appendix C: Methodology checklist: systematic reviews and meta-analyses

Study identification <i>Include author (year of publication) title</i>	
Guideline topic: S3-LL Volumentherapie	Review question no: SF
Checklist completed by: (Initialen)	
SCREENING QUESTIONS	
In a well-conducted, relevant systematic review:	<i>Circle one option for each question</i>
The review addresses an appropriate and clearly focused question that is relevant to the guideline review question	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>
The review collects the type of studies you consider relevant to the guideline review question	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>
The literature search is sufficiently rigorous to identify all the relevant studies	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>
Study quality is assessed and reported	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>
An adequate description of the methodology used is included, and the methods used are appropriate to the question	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>

If the review does not meet some or all of these criteria, it may still be useful as a source of references, but should not be relied upon on its own to address a review question.

If you have insufficient information on the design or quality of individual studies, you should use the checklists for studies on interventions (see appendices D, E and F) to appraise each study. Each study should appear as a separate entry in the evidence table (see appendix K); the review should not appear in the evidence table.

If you plan to use the review as a whole, you will need to complete a row in an evidence table for the systematic review and input the results into an evidence profile as appropriate.

Appendix D: Methodology checklist: randomised controlled trials

Study identification <i>Include author (year of publication) title</i>					
Guideline topic: S3-LL Volumentherapie		Review question no: SF			
Checklist completed by: (Initialen)					
		<i>Circle one option for each question</i>			
A. Selection bias (systematic differences between the comparison groups)					
A1	An appropriate method of randomisation was used to allocate participants to treatment groups (which would have balanced any confounding factors equally across groups)	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
A2	There was adequate concealment of allocation (such that investigators, clinicians and participants cannot influence enrolment or treatment allocation)	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
A3	The groups were comparable at baseline, including all major confounding and prognostic factors	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
Based on your answers to the above, in your opinion was selection bias present? If so, what is the likely direction of its effect?					
Low risk of bias <input type="checkbox"/> Unclear/unknown risk <input type="checkbox"/> High risk of bias <input type="checkbox"/>					
Likely direction of effect:					
B. Performance bias (systematic differences between groups in the care provided, apart from the intervention under investigation)					
B1	The comparison groups received the same care apart from the intervention(s) studied	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
B2	Participants receiving care were kept 'blind' to treatment allocation	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
B3	Individuals administering care were kept 'blind' to treatment allocation	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
Based on your answers to the above, in your opinion was performance bias present? If so, what is the likely direction of its effect?					
Low risk of bias <input type="checkbox"/> Unclear/unknown risk <input type="checkbox"/> High risk of bias <input type="checkbox"/>					
Likely direction of effect:					

C. Attrition bias (systematic differences between the comparison groups with respect to loss of participants)					
C1	All groups were followed up for an equal length of time (or analysis was adjusted to allow for differences in length of follow-up)	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
C2	a. How many participants did not complete treatment in each group?				
	b. The groups were comparable for treatment completion (that is, there were no important or systematic differences between groups in terms of those who did not complete treatment)	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
C3	a. For how many participants in each group were no outcome data available?				
	b. The groups were comparable with respect to the availability of outcome data (that is, there were no important or systematic differences between groups in terms of those for whom outcome data were not available).	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
Based on your answers to the above, in your opinion was attrition bias present? If so, what is the likely direction of its effect?					
Low risk of bias <input type="checkbox"/> Unclear/unknown risk <input type="checkbox"/> High risk of bias <input type="checkbox"/>					
Likely direction of effect:					
D. Detection bias (bias in how outcomes are ascertained, diagnosed or verified)					
D1	The study had an appropriate length of follow-up	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
D2	The study used a precise definition of outcome	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
D3	A valid and reliable method was used to determine the outcome	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
D4	Investigators were kept 'blind' to participants' exposure to the intervention	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
D5	Investigators were kept 'blind' to other important confounding and prognostic factors	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
Based on your answers to the above, in your opinion was detection bias present? If so, what is the likely direction of its effect?					
Low risk of bias <input type="checkbox"/> Unclear/unknown risk <input type="checkbox"/> High risk of bias <input type="checkbox"/>					
Likely direction of effect:					

Appendix E: Methodology checklist: cohort studies

Study identification					
Include author (year of publication) title					
Guideline topic: S3-LL Volumetherapie			Review question no: SF		
Checklist completed by: (Initialen)					
				Circle one option for each question:	
A. Selection bias (systematic differences between the comparison groups)					
A1	The method of allocation to treatment groups was unrelated to potential confounding factors (that is, the reason for participant allocation to treatment groups is not expected to affect the outcome(s) under study)	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
A2	Were any attempts made within the design or analysis to balance the comparison groups for potential confounders?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
A3	The groups were comparable at baseline, including all major confounding and prognostic factors	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
Based on your answers to the above, in your opinion was selection bias present? If so, what is the likely direction of its effect?					
Low risk of bias <input type="checkbox"/> Unclear/unknown risk <input type="checkbox"/> High risk of bias <input type="checkbox"/>					
Likely direction of effect:					
B. Performance bias (systematic differences between groups in the care provided, apart from the intervention under investigation)					
B1	The comparison groups received the same care apart from the intervention(s) studied	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
B2	Participants receiving care were kept 'blind' to treatment allocation	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
B3	Individuals administering care were kept 'blind' to treatment allocation	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
Based on your answers to the above, in your opinion was performance bias present? If so, what is the likely direction of its effect?					
Low risk of bias <input type="checkbox"/> Unclear/unknown risk <input type="checkbox"/> High risk of bias <input type="checkbox"/>					
Likely direction of effect:					

C. Attrition bias (systematic differences between the comparison groups with respect to loss of participants)					
C1	All groups were followed up for an equal length of time (or analysis was adjusted to allow for differences in length of follow-up)	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
C2	a. How many participants did not complete treatment in each group?				
	b. The groups were comparable for treatment completion (that is, there were no important or systematic differences between groups in terms of those who did not complete treatment)	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
C3	a. For how many participants in each group were no outcome data available?				
	b. The groups were comparable with respect to the availability of outcome data (that is, there were no important or systematic differences between groups in terms of those for whom outcome data were not available)	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
Based on your answers to the above, in your opinion was attrition bias present? If so, what is the likely direction of its effect?					
Low risk of bias <input type="checkbox"/> Unclear/unknown risk <input type="checkbox"/> High risk of bias <input type="checkbox"/>					
Likely direction of effect:					
D. Detection bias (bias in how outcomes are ascertained, diagnosed or verified)					
D1	The study had an appropriate length of follow-up	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
D2	The study used a precise definition of outcome	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
D3	A valid and reliable method was used to determine the outcome	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
D4	Investigators were kept 'blind' to participants' exposure to the intervention	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
D5	Investigators were kept 'blind' to other important confounding/prognostic factors	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Unclear <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
Based on your answers to the above, in your opinion was detection bias present? If so, what is the likely direction of its effect?					
Low risk of bias <input type="checkbox"/> Unclear/unknown risk <input type="checkbox"/> High risk of bias <input type="checkbox"/>					
Likely direction of effect:					

Appendix G: Methodology checklist: the QUADAS tool for studies of diagnostic test accuracy¹

Study identification <i>Including author (year of publication) title</i>	
Guideline topic: S3-LL Volumentherapie	Review question no: SF
Checklist completed by: (Initialen)	
	<i>Circle one option for each question</i>
Was the spectrum of participants representative of the patients who will receive the test in practice?	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Were selection criteria clearly described?	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Was the reference standard likely to classify the target condition correctly?	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Was the period between performance of the reference standard and the index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Did the whole sample or a random selection of the sample receive verification using the reference standard?	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Did participants receive the same reference standard regardless of the index test result?	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Was the reference standard independent of the index test? (that is, the index test did not form part of the reference standard)	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit its replication?	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Were the same clinical data available when the test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Were uninterpretable, indeterminate or intermediate test results reported?	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Were withdrawals from the study explained?	Yes No Unclear N/A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

¹ Adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2004) Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234

Appendix V: CEBM-Schemata zur Beurteilung des Evidenzlevels

CEBM-Schema 2009[8]

  		www.cebm.net
Levels of Evidence (March 2009)		
Level 1A	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	1a SR (with homogeneity*) of RCTs SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDRT validated in different populations SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDRT with 1b studies from different clinical centres SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
Level 1b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual RCT (with narrow Confidence Interval) Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDRT validated in a single population Validating** cohort study with good+++ reference standards; or CDRT tested within one clinical centre Prospective cohort study with good follow-up**** Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
Level 1c	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	All or none§ All or none case series Absolute SpPins and SnNouts†† All or none case-series Absolute better-value or worse-value analyses ††††
Level 2a	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	SR (with homogeneity*) of cohort studies SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies SR (with homogeneity*) of 2b and better studies SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
Level 2b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% followup) Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDRT or validated on split sample §§§ only Exploratory** cohort study with good+++ reference standards; CDRT after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases Retrospective cohort study, or poor follow-up Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
Level 2c	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	"Outcomes" Research; Ecological studies "Outcomes" Research Ecological studies Audit or outcomes research
Level 3a	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	SR (with homogeneity*) of case-control studies SR (with homogeneity*) of 3b and better studies SR (with homogeneity*) of 3b and better studies SR (with homogeneity*) of 3b And better studies
Level 3b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual Case-Control Study Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards Non-consecutive cohort study, or very limited population Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses Incorporating clinically sensible variations.
Level 4	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Case-series (and poor quality cohort and casecontrol studies§§) Case-series (and poor quality prognostic cohort studies****) Case-control study, poor or nonindependent reference standard Case-series or superseded reference standards Analysis with no sensitivity analysis
Level 5	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009)
(for definitions of terms used see glossary at <http://www.cebm.net/?o=1116>)

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2008.



NOTES

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because:

EITHER a single result with a wide Confidence Interval

OR a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
†	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
‡	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and nonexposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
††	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules out the diagnosis.
‡‡	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
†††	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
††††	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
••	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
••••	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)

Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

"Extrapolations" are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009)
(for definitions of terms used see glossary at <http://www.cebm.net/7o-1116>)

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

CEBM-Schema 2011 [4]

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

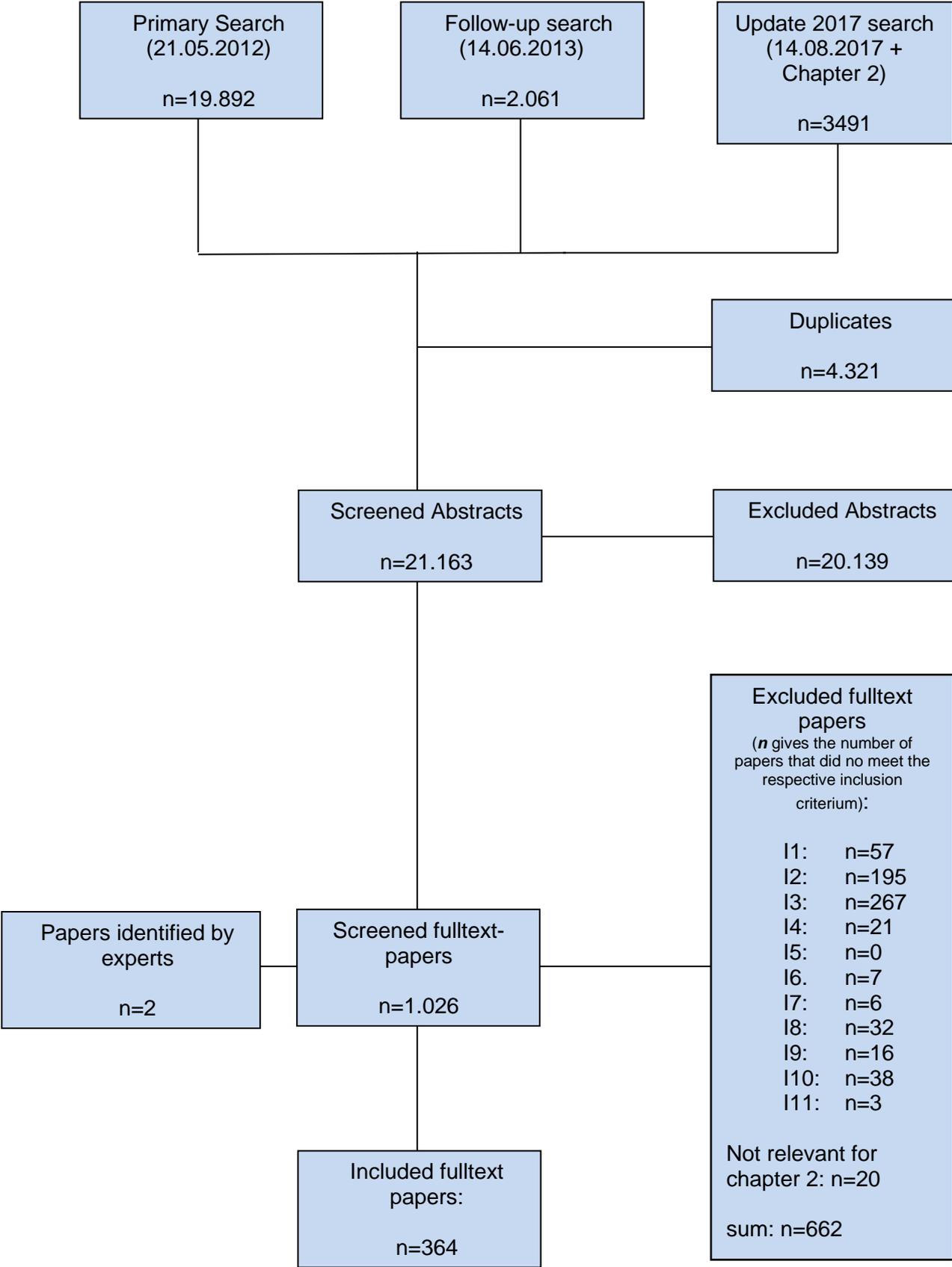
How to cite the Levels of Evidence Table

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

Appendix VI: Flowchart zu Recherche und Studienselektion



Appendix VII: Schlüsselempfehlungen und Abstimmungsergebnisse:

Die Abstimmungsergebnisse werden prozentual in der Form Ja-Stimmen / Nein-Stimmen / Enthaltungen dargestellt.

	Konsentiertes Statement / Konsentierter Empfehlung	GoR
S1	Theoretisch wichtige differenzierte Empfehlungen zur Flüssigkeits- und Volumentherapie können aufgrund fehlender Evidenz nicht hinreichend sicher formuliert werden. Deswegen haben die für die Volumentherapie getroffenen Empfehlungen auch Gültigkeit für die Flüssigkeitstherapie bei periinterventioneller isotoner Dehydratation. Bei allen anderen Dehydratationsformen insbesondere in der Intensivmedizin muss eine differenzierte Substitution erfolgen. Diese Aspekte sind nicht Bestandteil der Leitlinie.	---
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: n. a.
U1	Sofern eine rasche Applikation eines Volumenersatzmittels periinterventionell erforderlich ist, sollten komprimierbare Gebinde zur Schnellinfusion angewendet werden.	B
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 90 / 0 / 10	Abstimmungsergebnis GoR: 60 / 20 / 20
Nr.	Kapitel 1	
1.1	Jeder Patient mit einem Verdacht auf einen Volumenmangel soll insbesondere mit der Fragestellung Blutung, Dehydratation Sepsis oder anderer Differentialdiagnosen für einen Volumenverlust unter Berücksichtigung der Anamnese körperlich untersucht werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
1.2	Bei der Diagnose eines Volumenmangels sollen ergänzend Parameter wie Laktat, Laktat Clearance, Rekapillarierungszeit, ScvO ₂ , Hämatokrit oder Base Excess (BE) erhoben werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
1.3	Für die Diagnose eines Volumenmangels bei spontan atmenden sowie bei beatmeten Patienten soll der ZVD sowohl	A

	bei perioperativen als auch bei intensivmedizinischen Patienten nicht verwendet werden.	
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
1.4	Wenn durchführbar, soll zur Diagnose eines Volumenmangels / einer Volumenreagibilität ein standardisiertes „passive leg raise“ Manöver durchgeführt werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
1.5	Idealerweise soll die Überprüfung der Volumenreagibilität mittels Messung des Schlagvolumens oder eines dynamischen Vorlastparameters erfolgen.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 80 / 20 / 0
1.6	Zur initialen Abschätzung der Volumenreagibilität kann die Veränderung des Blutdrucks herangezogen werden.	0
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
1.7	Zur Diagnose eines Volumenmangels können volumetrische Vorlastparameter (ITBV / GEDV) verwendet werden.	0
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
1.8	Die beatmungsinduzierte Variation des Schlagvolumens oder anderer dynamischer Vorlastparameter sollte zur Diagnose eines Volumenmangels / der Volumenreagibilität herangezogen werden.	B
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
1.9	Bei Intensivpatienten kann zur Untersuchung des Volumenstatus eine transthorakale Echokardiographie [9] erfolgen.	0
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
1.10	Bei Patienten mit unklarer hämodynamischer Instabilität (insbesondere wenn eine kardiale Ätiologie vermutet wird) soll eine Echokardiographie durchgeführt werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
1.11	Die sonographische Messung der Vena cava inferior kann bei Intensivpatienten zur Diagnose eines Volumenmangels	0

	durchgeführt werden.	
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
Nr.	Kapitel 2	
S2	Aufgrund der vorliegenden Daten ist keine Aussage zum Effekt einer Volumentherapie in der Nüchternphase bezogen das Überleben möglich.	---
	Änderungen: unter Vorbehalt, dass es keine neue Literatur gibt. Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: n. a.
2.1	Prä-interventionell bestehende Volumendefizite sollten präinterventionell ausgeglichen werden.	?
	Änderungen: Entscheidung zurückgestellt	
Nr.	Kapitel 3a	
S3	Der periinterventionelle Einsatz von 6% HES 130/Gelatine/ Albumin ist nicht mit einer periinterventionellen Nierendysfunktion assoziiert.	-
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 88,9 / 11,1 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: n.a.
4a.1	Bei der peri-interventionellen Therapie der akuten Hypovolämie können kolloidale Lösungen (6% HES130 und Gelatine) gleichberechtigt zu Kristalloiden als Volumenersatz verwendet werden.	0
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
4a.2	Beim peri-interventionellen Volumenersatz sollen balancierte kristalloide bzw. balancierte kolloidale Lösungen verwendet werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 88,9 / 11,1 / 0
4a.3	Zur intraoperativen Optimierung hämodynamischer Parameter können zum Preloading vor Spinalanästhesie künstliche kolloidale Lösungen (6% HES130/Gelatine) verwendet werden.	0
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
4a.4	Zur Vermeidung von Hypotonien im Rahmen der Spinalanästhesie zur Sectio caesarea sollten bei einem Preloading kolloide Lösungen verwendet werden.	B
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0

4a.5	Zur Vermeidung von Hypotonien im Rahmen der Spinalanästhesie zur Sectio caesarea sollten bei einem Coloadung kristalloide und/oder kolloidale Lösungen verwendet werden.	B
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 70 / 30 / 0
Nr.	Kapitel 3b	
S4	Aufgrund fehlender Daten zur Unbedenklichkeit für das Kind bei der Sectio caesarea ist keine Aussage zur Nutzen-Risiko-Abwägung über den Einsatz oder Verzicht kolloidaler oder kristalloider Lösungen möglich.	---
	Neuer Text in LL Abstimmungsergebnis Formulierung: 88,9 / 11,1 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: n.a.
S4	Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse und methodischer Mängel der vorhandenen Studien empfiehlt die Leitliniengruppe die Durchführung von randomisierten Studien zum Einsatz von Kolloiden (6% HES130/Gelatine/Albumin) im Vergleich zu Kristalloiden bei kritisch kranken Patienten. Dabei soll ein unverzüglicher Studieneinschlusses und die Anwendung der in dieser Leitlinie konsentierten Maßnahmen und Zielparameter zur Indikation/Steuerung einer Volumentherapie berücksichtigt werden.	---
	Streichen Abstimmungsergebnis: 80 / 20 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: n.a.
4b.1	Der Volumenersatz beim Intensivpatienten sollte mit kristalloiden Lösungen erfolgen.	B
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
4b.2	HES soll bei Intensivpatienten nicht verwendet werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
4b.3	Wenn eine akute Hypovolämie allein mit Kristalloiden nicht ausreichend therapiert werden kann, können darüber hinaus Gelatine und Humanalbumin zum Einsatz kommen.	0
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
4b.4	Zum Volumenersatz bei Intensivpatienten sollen balancierte kristalloide bzw. balancierte kolloidale Lösungen verwendet werden.	A

	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
Nr.	Kapitel 4a	
S5	Aufgrund der niedrigen Ereignisraten zu dem Endpunkt „Sterblichkeit“ und unzureichender Daten zu wesentlichen Morbiditätsendpunkten können aus der Literatur keine Empfehlungen für den bevorzugten Einsatz einer Kolloid-Gruppe (Humanalbumin, Gelatine und HES) abgeleitet werden.	---
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 90 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: n.a.
5a.2 wird S6	Werden kolloidale Volumenersatzlösungen periinterventionell verwendet, soll die Auswahl der Kolloide nach medizinischen, rechtlichen, organisatorischen, ökonomischen und logistischen Gründen erfolgen.	---
	Als Statement Abstimmungsergebnis Formulierung: 90 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: n.a.
5a.1	Bei bestehender Indika/on zur Gabe eines kolloidalen Volumenersatzmittels können Humanalbumin, Gelatine und HES gleichberechtigt zum periinterventionellen Volumenersatz verwendet werden.	0
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 90 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
5a.2	Werden kolloidale Lösungen periinterventionell eingesetzt, sollen im Hinblick auf metabolische und andere Endpunkte (Basendefizit, pH-Wert, Chloridkonzentration) balancierte Lösungen verwendet werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 70 / 30 / 0
5a.3	Bei der Auswahl einer kolloidalen Volumenersatzlösung sollen patientenspezifische Aspekte wie z. B. allergisches Potenzial, Nierenverschädigung, Gerinnungsbeeinflussung und Komorbiditäten, sowie interventionsspezifische und transfusionsmedizinische Aspekte berücksichtigt werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
	Kapitel 4b	
5b.1	Bei Intensivpatienten mit schwerem Schädel- Hirn-Trauma sollen keine hypoosmolaren Lösungen zur Volumentherapie verwendet werden.	A

	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
5b.2 (neu)	Bei Intensivpatienten mit Subarachnoidalblutung mit cerebralem Vasospasmus kann die wiederholte Gabe von Kolloiden zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdruckes erwogen werden.	0
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
Nr.	Kapitel 5a	
S6	Aufgrund der niedrigen Ereignisraten zum Endpunkt Letalität und unzureichender Daten aus kontrollierten Studien zu wesentlichen Morbiditätsendpunkten können aus der Literatur keine starken Empfehlungen für den bevorzugten Einsatz einer kristalloiden Lösung abgeleitet werden.	---
	Streichen Abstimmungsergebnis: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: n.a.
6a.1	Isotone Kochsalzlösung soll zum periinterventionellen Volumenersatz nicht verwendet werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
6a.2	Balancierte kristalloide isotone Vollelektrolyt-Lösungen sollen peri- interventionell zum Volumenersatz verwendet werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
6a.3	Balancierte Infusionslösungen mit Azetat oder Malat statt Laktat können durch fehlenden Einfluss auf diagnostische Parameter im Behandlungsalgorithmus zum Volumenersatz bei peri-interventionellen Patienten erwogen werden.	0
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 90 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
Nr.	Kapitel 5b	
6b.1	Isotone Kochsalzlösung soll zum Volumenersatz in der Intensivmedizin nicht verwendet werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
6b.2	Balancierte isotone Vollelektrolytlösungen sollen bei Intensivpatienten zum Volumenersatz verwendet werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0

6b.3	Balancierte Vollelektrolytlösungen mit Azetat oder Malat statt Laktat können zum Volumenersatz bei Intensivpatienten zum Einsatz kommen.	0
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
Nr.	Kapitel 6a	
7a.1	Zur Steuerung der Volumentherapie bei Patienten mit hohem Risiko* in der perioperativen Phase können Überwachungsverfahren zum Einsatz kommen, die eine Optimierung des Volumenstatus anhand flussbasierter (Schlagvolumen) und/oder dynamischer Vorlastparameter (SVV, PP-VAR.) erlauben. <i>* Patienten mit vorbestehend eingeschränkter kardiovaskulärer Reserve (z.B. hochbetagte Patienten mit hüftnaher Fraktur) oder Eingriffe mit großen Volumenverschiebungen (z.B. ausgedehnte abdominalchirurgische Eingriffe)</i>	0
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
7a.2	Flussbasierte Parameter zur Steuerung der Volumentherapie sollten in einen Behandlungsalgorithmus integriert werden.	B
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
Nr.	Kapitel 6b	
S7	Eine Aussage zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie anhand hämodynamischer Surrogatparameter ist aufgrund der Datenlage weiterhin nicht möglich, da diese nur im Kontext von Algorithmen getestet wurden. Trotzdem halten wir ein Monitoring einzelner Surrogatparameter bei Patienten mit hohem Risiko* in der perioperativen Phase für sinnvoll. <i>* Patienten mit vorbestehend eingeschränkter kardiovaskulärer Reserve (z.B. hochbetagte Patienten mit hüftnaher Fraktur) oder Eingriffe mit großen Volumenverschiebungen (z.B. ausgedehnte abdominalchirurgische Eingriffe)</i>	---
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 66,7 / 33,3 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: n.a
7b.1	Die klinische Beurteilung des Volumenstatus (z.B. Rekapillarierungszeit, Hautturgor, sowie Beurteilung der Schleimhäute) soll zur Steuerung der Volumentherapie im Kontext der apparativen Untersuchungen durchgeführt werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 77,8 / 22,2 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
7b.2	Zur Steuerung der Volumentherapie bei Erwachsenen,	A

	insbesondere beatmeten Intensivpatienten, sollen Überwachungsverfahren, die eine Einschätzung der Volumenreagibilität anhand flussbasierter (Schlagvolumen) und/oder dynamischer Vorlastparameter (SVV, PP-Var.) erlauben, statischen Parametern (ZVD, PAOP) vorgezogen werden.	
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 55,6 / 44,4 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
7b.3	Zur Steuerung der Volumentherapie sollte die wiederholte Überprüfung der Volumenreagibilität mittels Messung des Schlagvolumens oder eines dynamischen Vorlastparameters erfolgen.	B
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
7b.4	Wenn möglich soll zur Steuerung der Volumentherapie ein standardisiertes „passive leg raise“ Manöver durchgeführt werden.	A
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0
7b.5	Zur Steuerung der Volumentherapie können Ultraschallverfahren durchgeführt werden.	0
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 88,9 / 11,1 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 88,9 / 11,1 / 0
7b.6	Ultraschallverfahren sollten im Rahmen der Steuerung der Volumentherapie wiederholt durchgeführt werden, um Extravasate (z.B. Pleura, Abdomen, Darm) nachzuweisen oder auszuschließen.	B
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 66,7 / 33,3 / 0
7b.7	Funktionelle hämodynamische Monitoringmaßnahmen [Beatmungsmanöver, Körperpositionsmanövern (PLR) oder definierte Volumengabe (Volumenchallenge)] können zur Steigerung der Sensitivität zur Erkennung eines Volumenmangels sowie zur Steuerung einer Volumentherapie durchgeführt werden.	---
	Streichen Abstimmungsergebnis: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: n.a.
7b.7	Funktionelle hämodynamische Parameter sollen zur Beurteilung des Volumenbedarfs bzw. der Volumenreagibilität	A

	nicht isoliert bewertet werden, sondern stets unter Einbeziehung von Anamnese und klinischem Untersuchungsbefund.	
	Abstimmungsergebnis Formulierung: 100 / 0 / 0	Abstimmungsergebnis GoR: 100 / 0 / 0

Appendix VIII: Teilnehmer der Konsensuskonferenzen

4. Konsensuskonferenz, Tag 1: 24.06.2019

Prof. Dr. M. Bauer, Dr. S. Bele, Prof. Dr. C. Hobohm, Prof. Dr. P. Kujath, Prof. Dr. G. Marx, Dr. W. Merz, PD Dr. H. Niehaus, Prof. C. Waydhas, Dr. R. Wildenauer, Prof. Dr. K. Zacharowski.

4. Konsensuskonferenz, Tag 2: 25.06.2019

Dr. S. Bele, Prof. Dr. C. Hobohm, Prof. Dr. P. Kranke, Prof. Dr. P. Kujath, Prof. Dr. G. Marx, Dr. W. Merz, PD Dr. H. Niehaus, Prof. C. Waydhas, PD Dr. D. Wichmann, Dr. R. Wildenauer, Prof. Dr. K. Zacharowski.

Appendix IX: Formblatt zur Erhebung von Interessenkonflikten

Erklärung über Interessenkonflikte



Erklärung von Interessen

S3-Leitlinie

Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen

001/020

zu Händen

, FRCA

Vorbemerkung

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe sind gehalten, die nachstehende Erklärung von Interessen auszufüllen. Die Erklärung wird gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Dies soll bereits zu Beginn des Leitlinienprojekts erfolgen bzw. zu dem Zeitpunkt, an dem die Mitglieder ihre Teilnahme am Leitlinienprojekt gegenüber dem Koordinator bestätigen. Bei länger andauernden Projekten ist eine Erneuerung der Erklärung einmal pro Jahr bis zum Abschluss der Leitlinienentwicklung, zumindest aber vor der Konsensfindung, erforderlich.

In der Erklärung sind alle Interessen aufzuführen, unabhängig davon, ob der/die Erklärende selbst darin einen thematischen Bezug zur Leitlinie oder einen Interessenskonflikt sieht oder nicht. Ob Interessenkonflikte bestehen und ob dadurch die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen speziellen Bereichen /Fragestellungen der Leitlinie das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch sekundäre Interessen beeinflusst sein könnte, ist durch einen Dritten zu bewerten und in der Leitliniengruppe zu diskutieren. Die Erklärung betrifft Interessen innerhalb **des laufenden Jahres sowie der zurückliegenden 3 Jahre.**

Die Originale der Erklärungen verbleiben vertraulich beim Leitlinienkoordinator. Die Inhalte der Erklärungen sind in der Langfassung der Leitlinie bzw. im Leitlinienreport in standardisierter Zusammenfassung offen darzulegen. Ergänzend sind das Verfahren der Sammlung und

Bewertung der Erklärungen sowie die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten darzulegen.

Informationen zur Datenerhebung gemäß Artikel 13 DSGVO

Der Leitlinienkoordinator erhebt Ihre Daten zum Zweck des o.g. Leitlinienvorhabens sowie zur Erfüllung des Regelwerkes der AWMF. Die Datenerhebung und Datenverarbeitung sind für die Durchführung des Leitlinienvorhabens erforderlich und beruhen auf Artikel 6 Abs. 1 b) DSGVO. Eine Weitergabe der Daten an Dritte findet nur zum Zweck der Erfüllung des Regelwerkes der AWMF statt. Die Daten werden gelöscht, sobald sie für den Zweck ihrer Verarbeitung nicht mehr erforderlich sind. Sie sind berechtigt, Auskunft der im Rahmen des Leitlinienvorhabens über Sie gespeicherten Daten zu beantragen sowie bei Unrichtigkeit der Daten die Berichtigung oder bei unzulässiger Datenspeicherung die Löschung der Daten zu fordern.

Erklärung

1. Allgemeine Angaben

Name, Vorname, Titel		
Arbeitgeber / Institution	Gegenwärtig	Früher(e) innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor
Position / Funktion in der Institution		
Adresse		
e-mail-Adresse		
Bei Rückfragen telefonisch zu erreichen unter		
Funktion in der Leitliniengruppe		
Datum		
Zeitraum, auf den sich die Erklärung bezieht		

2. Direkte, finanzielle Interessen

Hier werden finanzielle Beziehungen zu Unternehmen, Institutionen oder Interessenverbänden im Gesundheitswesen erfasst. Haben Sie oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor Zuwendungen erhalten von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), industriellen Interessenverbänden, kommerziell orientierten Auftragsinstituten, Versicherungen/Versicherungsträgern, oder von öffentlichen Geldgebern (z.B. Ministerien), Körperschaften/Einrichtungen der Selbstverwaltung, Stiftungen, oder anderen Geldgebern? Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Name des/der Kooperationspartner/s	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit ¹	Thema, Bezug zur Leitlinie ²	Art der Zuwendung ³	Höhe der Zuwendung ⁴	Empfänger ⁵
Berater-/Gutachtertätigkeit						
Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)						
Vortrags-/oder Schultätigkeit						
Autoren-/oder Coautorenschaft						
Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien						

¹ Innerhalb des Erfassungszeitraums, d.h.im gegenwärtigen und den zurückliegenden 3 Jahren, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr)

² Angabe des Themas, bei Präparaten/Geräten auch Handelsname bzw. Wirkstoffname (Freitext), zusätzlich Angabe einer Selbsteinschätzung des Bezugs zur Leitlinie: „Nein“ oder „Ja“

³ Honorar, Drittmittel, geldwerte Vorteile (z.B. Personal-oder Sachmittel; Reisekosten, Teilnahmegebühren, Bewirtung i.R. von Veranstaltungen), Verkaufslizenz

⁴ Es können gerundete Beträge angegeben werden (z.B. bei Beiträgen > 1000 € jeweils auf die nächste Tausenderstelle): Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtsumme der Zuwendungen für eine angegebene Tätigkeit über den Erfassungszeitraum, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr).

Diese Angaben werden vertraulich behandelt.

⁵ Bitte angeben: a) wenn Sie persönlich Empfänger der Zuwendung sind oder b) wenn es die Institution ist, für die Sie tätig sind und Sie innerhalb Ihrer Institution direkt entscheidungsverantwortlich für die Verwendung der Zuwendung/Mittel sind. Sind Sie nicht direkt entscheidungsverantwortlich, sind keine Angaben nötig.

Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz ⁶)						
---	--	--	--	--	--	--

⁶Betrifft nur Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen; auch sind Angaben zu Mischfonds nicht erforderlich.

3. Indirekte Interessen

Hier werden persönliche Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen, „intellektuelle“, akademische, und wissenschaftliche Interessen oder Standpunkte sowie Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten/Einkommensquellen erfasst (für den Zeitraum des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor).

Hierunter fallen auch solche, die indirekt mit finanziellen persönlichen Interessen verbunden sein können.

- Sind oder waren Sie in Wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbänden, Institutionen der Selbstverwaltung, Patientenselbsthilfegruppen, Verbrauchervertretungen oder anderen Verbänden aktiv? Wenn ja, in welcher Funktion (z.B. Mandatsträger für diese/andere Leitlinien, Vorstand)?
- Können Sie Schwerpunkte Ihrer wissenschaftlichen und /oder klinischen Tätigkeiten benennen? Fühlen Sie sich bestimmten „Schulen“ zugehörig?
- Waren Sie an der inhaltlichen Gestaltung von Fortbildungen federführend beteiligt?
- Haben Sie persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft?

Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Namen / Schwerpunkte (bitte konkret benennen)	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit ⁷	Themenbezug zur Leitlinie ⁸
Mitgliedschaft /Funktion in Interessenverbänden			
Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen			
Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten			
Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten			
Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft			

⁷ Innerhalb des Erfassungszeitraums, d.h. im gegenwärtigen und den zurückliegenden 3 Jahren, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr)

⁸ Angabe einer Selbsteinschätzung „Nein“ oder „Ja“

4. Sonstige Interessen

Sehen Sie andere Aspekte oder Umstände, die von Dritten als einschränkend in Bezug auf Ihre Objektivität oder Unabhängigkeit wahrgenommen werden könnten?

Ich erkläre hiermit nach bestem Wissen und Gewissen, dass ich alle mir derzeit bekannten Umstände aufgeführt habe, die gegebenenfalls zu einem persönlichen Interessenkonflikt bei der themenbezogenen Mitwirkung bei der Erstellung der Leitlinie führen können. Ich erkläre weiterhin, dass ich die Diskussion der Erklärungen anderer Mitglieder in der Leitliniengruppe absolut vertraulich behandeln werde. Ich bin darüber informiert, dass die Angaben in standardisierter Zusammenfassung mit der Leitlinie/in einem begleitenden Leitlinienreport veröffentlicht werden, und dass das vorliegende Formular vor der Einsicht unberechtigter Dritter geschützt aufbewahrt wird. Hiermit bin ich einverstanden

Datum

Unterschrift

Ergänzende Hinweise

- Bitte füllen Sie das Formular vollständig aus.
- Falls Sie zu bestimmten Fragen keine Angaben machen können oder wollen, begründen Sie dies bitte.
- Bitte speichern Sie das ausgefüllte Formular und senden es an: cbenstoem@ukaachen.de

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ^{1,2}
Prof. Dr. Gernot Marx, Aachen	B.Braun Melsungen	Nein	B.Braun Melsungen AESCULA Academy	Nein	DI Genius	Nein	Mitglied DGTELEMED (Vorstandsvorsitzender) Mitglied DGAI (Präsidiumsmitglied) Mitglied DIVI (Präsidiumsmitglied)	Ja
PD Dr. MSc. Waltraut Merz, Bonn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied DGGG Mitglied ISOM Mitglied DÄB Mitglied DEGUM	keine
PD Dr. Herdi Niehaus, Göttingen	Nein	Nein	Nein	Nein	Oron Pharma Medela AG Zoll	Nein	Mitglied DIVI (Präsidiumsmitglied) Mitglied DGTHG (Kommissionsmitglied)	Keine
Prof. Dr. Christian Waydhas, Bochum	Nein	Nein	Sedana Medical GmbH	Nein	Sedana SED001	Nein	Mitglied DGU Mitglied DGCH Mitglied DIVI	keine
PD Dr. Dominik Wichmann, Hamburg	Baxter	Pfizer Ceilead Baxter	Baxter MSD Pfizer	Nein	Nein	Nein	Mitglied DIVI Mitglied DGIIN Mitglied DGI Mitglied DGT Mitglied ESCMID	Keine
Dr. René Wildenauer, Wiesenthaid	Nein	Nein	Pfizer CSE Behring	Nein	Nein	Fresenius (Aktien)	Mitglied CAIN (Vorsitz) Mitglied DIVI	Ja
Prof. Dr. Kai Zacharowski, Frankfurt	Ashai Kasai B.Braun Melsungen AG B.Braun Avitum AG Bayer AG Biotest AG Christian	Aesculap Akademie Biotest AG Fresenius Medical Care Hexal AG Johnson & Johnson Haemonetics Corporation	Ja	Nein	Ja	Nein	Mitglied DIVI Mitglied DGAI (Editor in Chief A&I) Mitglied ESA (Vice-President) Mitglied DSG Mitglied Royal College of Anaesthetists Mitglied German Society for Cardio-Heart and Circulatory Research	Ja

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ^{1,2} ,
	Doppler Stiftung CSL Behring GmbH Vifor Pharma GmbH Masimo International Med Update Nordic Pharma Siemens Diagnostics Schering Serumwerke Berneburg Wellington Lifescience	Masimo International Pharmacosmos Ratiopharm Medical					Mitglied ESC Mitglied German Heart Foundation	
Prof. Dr. Uwe Janssens (DGK)	Nein	Nein	Nein	DIVI Jahrbuch Lehrbuch Intensivmedi-zin Diverser Zeitschriften	Kein	Keine	Mitglied Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Mitglied Deutsche Gesellschaft für Kardiologie Mitglied Deutsche Gesellschaft für internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (Generalsekretär) DIVI (Präsident)	Ja
Prof. Dr. Stefan Kluge (DGIIN/DGIM)	AMOMED Astellas Baxter Bayer Fresenius Gilead MSD Pfizer Xenios	AMOMED Astellas Baxter Bayer Fresenius Gilead MSD Pfizer Xenios	ArjoHuntleigh Astellas Astra Basilea Bard Baxger Biotest CSL Behring Cytosorbents Fresenius Gilead	Nein	Ambu E.T. ViewLtd Fishter & Paykel Pfizer Xenios	Nein	Mitglied Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Mitglied Deutsche Gesellschaft für internistische Intensiv- u. Notfallmedizin (DGIIN) Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin (DGIIN)	Nein

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ^{1,2} ,
			MSD Orion Pfizer Philips Sedana Sorin Xenios Zoll				Mitglied des Präsidiums der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) Leiter des wissenschaftlichen Kongressprogrammes der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Sektionssprecher der Sektion Intensiv- und Beatmungsmedizin, Deutsche Gesellschaft f. Pneumologie u. Beatmungsmedizin (DGP)	
Prof. Dr. Michael Sander (DIVI)	AMOMED Edwards Lifesciences	AMOMED Edwards Lifesciences	AMOMED BTG Edwards Lifesciences Ferrer Fisher&Peykel Gettinge Group Grünental Massimo Medtronic Orion	Thieme Verlag	Edwards Lifesciences Medtronic	Nein	Präsident MJC-ICM Schriftführer AKKArdioanästhesie DGAI	Ja
Prof. Dr. Norbert Senninger	Nein	Nein	Nein	Thieme-Verlag	Nein	Nein	Mitglied DGAV Mitglied IMPP Mitglied BMAS	Nein
Kelly Ansems	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ^{1,2}
(Methodente am)								
Jun.-Prof. Dr. Carina Benstöm (Methodente am)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Thorsten Janisch (Methodente am)	Nein	Nein	Nein	Thieme	Nein	Nein	Mitglied DGAI Mitglied BDA Mitglied Grün Mitglied DIVI	Nein
Christina Kalvelage (Methodente am)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Stefanie Bühn (Methodente am)	Nein	Nein	Nein	IQWiG AOK Nordost Medexo DDG BG Klinik Ludwigshafen Universität Heidelberg sos-demoid e.V. Baxter Healthcare Corporation	IQWiG AOK Nordost Medexo DDG BG Klinik Ludwigshafen Universität Heidelberg sos-demoid e.V. Baxter Healthcare Corporation	Nein	Mitglied Netzwerk Evidenzbasierte Medizin	Nein
Dr. Tim Mathes	MDS	Nein	Nein	Nein	IQWiG AOK Nordost Medexo	Nein	Nein	Nein

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ^{1,2} ,
(Methodente am)					CWQ BMG DDG BG Klinik Ludwigshafen Universität Heidelberg sos-desmoid e.V. Baxter healthcare corporation DGAI			

Literaturverzeichnis

1. Bundesamt, S. *Gesundheit - Tabelle 23111-0001 (Krankenhäuser, Betten, Patienten, Deutschland)*. destatis.de 2014.
2. NICE, N.I.f.H.a.C.E. *Process and methods guides - The guidelines manual Appendices B-I*. 2012; Available from: <http://publications.nice.org.uk/the-guidelines-manual-appendices-bi-pmg6b#close>.
3. Phillips, B.R., et al. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009)*. 2009; Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
4. Group, O.L.o.E. *The Oxford Levels of Evidence*. 2011; Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
5. AWMF. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. Leitlinienprogramm Onkologie 2011; Available from: (http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-leitlinie-prostatakarzinom_2012.pdf).
6. AWMF. *S3- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren*. Leitlinienprogramm Onkologie 2013 [cited 1.1; Available from: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_OvCA_OL_Langversion.pdf.
7. AWMF. *AWMF-Regelwerk Leitlinien: Graduierung der Empfehlungen*. 2014; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html>.
8. Fachgesellschaften, A.d.W.M. *AWMF-Regelwerk Leitlinien: Strukturierte Konsensfindung*. 2014; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-strukturierte-konsensfindung.html>.
9. Byng, D., et al., *Determinants of healthcare utilization and costs in COPD patients: first longitudinal results from the German COPD cohort COSYCONET*. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2019. **14**: p. 1423-1439.

Versions-Nummer:	2.0
Erstveröffentlichung:	07/2014
Überarbeitung von:	07/2020
Nächste Überprüfung geplant:	07/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**